

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.71-007.234-07:616.72-002.77-053.2(043.2)

FOCA Silvia-Gabriela

**STUDIAREA MINERALIZĂRII OSOASE ÎN ARTRITA JUVENILĂ
IDIOPATICĂ**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumat la teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător

Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Consultant științific

Tagadiuc Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

Mazur-Nicorici Lucia, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Murgu Alina, doctor în medicină (România)

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Ciuntu Angela, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Mătrăgună Nelea, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Vetrlă Snejana, dr. șt. med., conf. univ.

Nalivaico Nicolae, dr. șt. med., conf. univ.

Șavga Nicolae, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Susținerea va avea loc la 11 octombrie 2023 ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, biroul 204 în ședința Consiliului Științific Specializat D 322.01-23-34 aprobat de către Consiliul de conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare (decizia nr.2 din 7 iulie 2023).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC. Rezumatul a fost expediat la data de 11.09.2023

Secretar științific al Consiliului științific specializat

Cracea Angela, dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Conducător

Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Consultant științific

Tagadiuc Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Autor

Foca Silvia-Gabriela *semnătura*

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE.....	7
1.1. Prezentarea generală a studiului efectuat	7
2.1. Tehnici de investigare clinică și paraclinică.....	11
2. REZULTATE.....	13
2.1. Caracteristica generală a lotului de studiu	13
2.2. Rezultatele studiului spectrului manifestărilor clinice.....	13
2.3. Analiza anchetei nutriționale și a activităților fizice	15
3. STUDIUL UNOR PARAMETRI PARACLINICI A DEREGLĂRIILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	15
3.1. Evaluarea nivelului de osteocalcină la copii cu AJI.	15
3.2. Evaluarea resorbției osoase la copii cu AJI prin determinarea titrului Pyrilinks (Pyr).....	15
3.3. Analiza metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică prin determinarea valorilor serice a (25 OH) vitaminei D.....	16
4. STUDIUL PARAMETRILOR IMAGISTICI A DEREGLĂRIILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	17
4.1. Evaluarea statutului osos prin radiografia convențională.	17
4.1. Profilul parametrilor imagistici prin radiografie palmară, la copii cu AJI pe grupuri conform tratamentului.	19
4.2. Rezultatele studiului parametrilor radiologici la copii cu AJI pe grupuri de durată a bolii.	20
4.3. Evaluarea modificărilor radiologice la copii cu AJI în dependență de forma clinică a maladiei.	21
4.4. Rezultatele aprecierii riscului de instalare a dereglărilor mineralizării osoase la copii cu AJI	21
4.5. Concordanța parametrilor densitometriei osoase ultrasonografice (QUS) și osteodensitometriei cu raze X (DXA) la copii cu artrită juvenilă idiopatică	22
4.6. Rezultatele evaluării mineralizării osoase prin DXA la copii cu AJI.	23
4.7. Predictorii demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică și algoritmul de optimizare a conduitei de diagnostic a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.	24
CONCLUZII GENERALE.....	26
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	28
LISTA ABREVIERILOR.....	29

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este cea mai frecventă boală reumatică cronică la copil, caracterizată printr-un proces inflamator sinovial cronic, având ca și consecințe deteriorarea permanentă a cartilajului articular și a osului, anchiloză, tulburări de creștere [1].

Până în prezent, osteoporoza la copii rămâne o noțiune controversată. Nu există o definiție comună pentru osteoporoza în pediatrie. Conform definiției stabilite de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), osteoporoza reprezintă o boală sistemică a scheletului, caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea micro-arhitecturală a țesutului osos, cu o creștere consecutivă a fragilității și a susceptibilității osoase la fracturi, și apare atunci când cantitatea de os resorbită depășește cantitatea de os nou format, rezultând o pierdere netă a masei osoase [2].

Potrivit Societății Internaționale pentru Densitometrie Clinică (ISCD), în anul 2013, în cadrul Conferinței de Dezvoltare a poziției Pediatriche [3], a fost stabilit un consens pentru definiția osteoporozei la copii, astfel încât în prezența istoricului fracturilor de compresie vertebrală și/sau o fractură pozitivă în antecedente asociate cu o scădere a densității mineralizării osoase (DMO) sunt condiții necesare pentru a pune un diagnostic de osteoporoză la copii.

În anul 2019 această definiție a fost revăzută, stabilind noi criterii:

- evaluarea sănătății osoase trebuie identificată la copii și adolescenți care pot beneficia de intervenții precoce în scăderea riscului unei fracturi semnificative clinic;
- prezența unei sau mai multor fracturi vertebrale prin compresie este sugestivă osteoporozei, în absența unei afecțiuni locale sau a traumatismului mecanic. La acești copii și adolescenți, aprecierea DMO se recomandă de efectuat suplimentar evaluării generale a sănătății oaselor;
- diagnosticul de osteoporoză la copii și adolescenții nu ar trebui să se facă doar în baza criteriilor densitometrice; în absența unei fracturi prin compresie vertebrală, diagnosticul de osteoporoză poate fi sugestiv în cazul prezenței unei fracturi semnificative clinic în anamneza și BMD scor $Z \leq -2,0$. Istoricul semnificativ al fracturilor include unul din criterii dintre următoarele: 1) două sau mai multe fracturi de os lung până la vârsta de 10 ani; 2) trei sau mai multe fracturi osoase lungi la orice vârstă până la 19 ani. Un scor BMD $Z > -2,0$ nu exclude posibilitatea fragilității scheletice și risc crescut de fractură [3].

Osteopenia reprezintă o scădere a masei osoase în raport cu vârsta cronologică, răsfrângându-se histologic prin deficit de țesut osos și radiologic prin diminuarea densității osoase. Este o stare intermediară a masei osoase situată între normal și osteoporoză, frecvent întâlnită la copii și adolescenți [4].

Relația dintre densitatea osoasă și riscul de fractură este în prezent necunoscut la copii și, prin urmare, nu este posibilă definirea unor praguri sub care există un risc crescut de fractură, cu toate că există studii care au examinat relația dintre densitatea osoasă și fracturi la copiii sănătoși [5].

Osteopenia este un termen care este adesea confundat cu osteoporoza. Osteopenia este definită ca o scădere a cantității de țesut osos, pe când osteoporoza reprezintă osteopenia asociată cu fragilitatea osoasă. În literatura de specialitate osteopenia la copii este definită ca „masă minerală osoasă scăzută” sau „densitate minerală osoasă scăzută” cu scoruri Z scăzute la densitometrie fără istoric de fractură [5]. Conform poziției oficiale pediatrie din 2019 a Societății Internaționale de Densitometrie Clinică, termenul de osteopenie la copii trebuie să fie exclus din rapoartele osteodensitometriei (DXA). La copii este recomandat utilizarea termenului de „masă minerală osoasă scăzută” sau „densitate minerală osoasă scăzută” pentru osteodensitometrie pediatrică atunci când scorul Z BMD este mai mic sau egal cu -2,0 SD [6].

În Republica Moldova studii care pun în discuție dereglarea metabolismului osos la copii cu maladii cronice nu au fost efectuate până în prezent. Tendința implicării populației pediatrie cu dezvoltarea osteopeniei/osteoporozei cu evoluția progresivă în contextul maladiilor cronice, cu tendință invalidizantă, cu importante costuri socioeconomice și cu impact major asupra calității vieții prin dizabilitate, fac ca acestea să fie obiectivul unor cercetări permanente. Lipsa criteriilor clinice certe, stabilirea unui set de biomarkeri prestabiliți pentru diagnosticul precoce al dereglărilor mineralizării osoase la copii, induc dificultatea depistării la momentul oportun și gestionarea terapeutică ulterioară. Din acest motiv, se impune necesitatea unui algoritm fezabil de predictorii clinici, biochimici și imagistici cu privire la diagnosticul dereglărilor mineralizării osoase tip osteopenic/osteoporotic la copii cu maladii cronice reumatice.

Scopul lucrării

Cercetarea markerilor biochimici și imagistici de remodelare osoasă, în vederea identificării modelelor de predicție a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.

Scopul preconizat presupune soluționarea următoarelor **obiective**:

1. Studiul specificului determinantelor clinice a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.
2. Analiza markerilor de remodelare osoasă în artrita juvenilă idiopatică.
3. Cercetarea modificărilor imagistice ale structurii osoase în artrita juvenilă idiopatică.
4. Structurarea predictorilor dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică și elaborarea unui algoritm de optimizare a conduitei de diagnostic a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.

Metodologia cercetării științifice. Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul Departamentului Pediatrie, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza IMSP IMȘIC, Clinica de Reumatologie pediatrică. În studiu au fost incluși 84 copii cu diagnosticul confirmat de artrită juvenilă idiopatică, care au fost internați în perioada anilor 2014 – 2018. Toți participanții au fost supuși unei examinări complexe, care a inclus: completarea unui chestionar special elaborat, examenul clinic standard, cu aprecierea unor parametri de interes, examinări de laborator cu evaluarea unor reactanți de fază acută (viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă), indicatori biochimici ai remodelării osoase (osteocalcina, pyrilinks, fosfataza alcalină, vitamina 25(OH)D totală), examinări imagistice (radiografie convențională, densitometrie

osoasă cu ultrasunete, osteodensitometrie cu raze X). Subiecții supuși cercetării au fost analizați în dependență de forma clinică a maladiei: sistemică, oligoarticulară, poliarticulară, durata bolii: <24 luni, >24 luni și tratamentul urmat: glucocorticosteroid, nonglucocorticosteroid. Lotul de control a constituit un număr de 27 de copii aparent sănătoși. În baza rezultatelor obținute au fost emise concluzii și elaborate recomandări practice. Prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20.

Noutatea științifică a lucrării: noutatea și originalitatea lucrării constau în efectuarea cercetării științifice axate pe stabilirea determinantelor și a factorilor predictivi ai dereglărilor metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu evidențierea unor particularități dependente de durata bolii, formele clinice și a tratamentului.

Semnificația teoretică: Prin evidențierea reperelor clinice, imagistice, și biochimice sunt aduse dovezi importante în apanajul conceptual de evoluție a dereglărilor mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică.

Valoarea aplicativă a lucrării. Determinarea semnelor și a simptomelor timpurii caracteristice dereglării mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică, în relație cu modificările biochimice și imagistice de debut este necesară pentru orientarea spre un diagnostic precoce al osteopeniei/osteoporozei la acești copii. Complexitatea problemei abordate va permite elaborarea și implementarea măsurilor profilactice orientate spre diminuarea expresiei dereglării mineralizării osoase la copii cu AJI. Rezultatele cercetării vor servi drept suport metodic și informațional pentru specialiști din domeniul reumatologiei pediatrice și a pediatriei în problema dereglărilor mineralizării osoase la copii maladii reumatice.

Implementarea rezultatelor: Datele obținute sunt aplicate în activitatea Clinicii de Reumatologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele parțiale ale cercetărilor realizate au fost prezentate și discutate la diverse evenimente științifice de nivel național și internațional: Conferințele științifice anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2014, 2015, 2018, 2020); Conferința Națională cu participare Internațională "Actualități în Pediatrie" Zilele Pediatriei Moldave " MoldMEDIZIN & MoldDENT" (Chisinau, 2014) Conferința Națională cu participare internațională „Actualități în Pediatrie”, consacrată celei de - a 70 - a aniversări a USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2015); A II-a Conferință Națională în Sănătatea Adolescenților „Sporirea rezilienței-dezvoltarea sănătoasă în condiții de risc” (Chișinău, 2016), Conferința Națională de Pediatrie cu participare internațională ”Probleme și căi de soluționare în asistența medicală copiilor” (Chișinău, 2016), Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020), A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică (Iași, România, 2015), Conferința Națională de Pediatrie: Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie 2015 (București, România, 2015), A IV Conferință Națională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică (Cluj-Napoca, România, 2017).

CONȚINUTUL TEZEI

1. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE

1.1. Prezentarea generală a studiului efectuat

Studiul de față prezintă un studiu de tip prospectiv, care s-a desfășurat în perioada noiembrie 2014-decembrie 2018 în cadrul Departamentului Pediatrie, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza clinică IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica de Reumatologie pediatrică. În studiu au fost incluși 84 de copii cu diagnosticul stabilit de Artrită juvenilă idiopatică conform criteriilor de clasificare Durban, 1997, ILAR [16].

La inițierea studiului, toți părinții/tutorii legali ai subiecților selectați, au fost informați despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiindu-le explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare, drepturile participantului, confidențialitatea datelor personale, riscurile, printr-o discuție în mod particular. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către reprezentantul legal și cu asentimentul copiilor cu vârsta ≥ 14 ani. Aceștia nu au fost remunerați și nu au suportat costuri financiare aferente participării.

Cercetarea a fost aprobată de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (aviz pozitiv nr. 66 din 08.06.2015, anexa 4).

Proiectarea volumului eșantionului necesar pentru studiu. Pentru asigurarea reprezentativității datelor, numărul necesar de subiecți a fost determinat prin aplicarea formulei de calcul a eșantionului:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția copiilor cu osteoporoză/osteopenie. Conform datelor bibliografice reușita depistării diagnosticului constituie în medie 43,0% ($P_0=0,43$).

P_1 = presupunem că în lotul de cercetare va constitui 70,0% de cazuri ($P_1=0,70$)

$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,565$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 90.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.565 \times 0.435}{(0.43-0.70)^2} = 79$$

Metodologia de cercetare. Cercetarea a fost efectuată în câteva etape, cu respectarea pașilor de lucru sistematizați grafic în diagrama ce reflectă design-ul cercetării (figura 1.1). În formarea lotului de studiu au fost incluși 111 participanți.

La *etapa primară*, aplicând criteriile de includere/excludere, au fost selectați 84 de copii care au constituit lotul general de cercetare, respectând criteriile următoare: 1) copii cu diagnosticul stabilit de Artrită idiopatică juvenilă forma sistemică, oligoarticulară și poliarticulară; 2) acordul părinților sau a tutorelui legitim al pacienților și asentimentul copiilor (vârsta ≥ 14 ani) de participare în studiu.

Criteriile de excludere au vizat: 1) pacienți cu alte patologii reumatice: artrite reactive, sclerodermie, lupus eritematos sistemic, vasculită sistemică, dermatomiozită; 2) dezacordul părinților sau al reprezentanților legali, precum și al copiilor.

Lotul de control (L7) a inclus 27 de copii sănătoși.

Etapa a 2-a de cercetare a vizat un examen complex al copiilor lotului general, care a inclus: completarea chestionarului special elaborat pentru studiu (*Anexa 1*), examen clinic și paraclinic.

Examenul clinic a inclus datele antropometrice, aprecierea statutului articular, iar examinările paraclinice au vizat evaluarea nivelului seric al fosfatazei alcaline, calciului, reactanți de fază acută- viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă, spectru imun- factorul reumatoid și complexe imune circulante, profilul metabolismului osos- osteocalcina, pyrilinks, 25(OH) vitamina D totală; examinări imagistice- radiografia osteoarticulară, densitometria osoasă ultrasonografică și absorbtimetria dală cu raze X.

La *etapa a 3-a* a cercetării, după obținerea rezultatelor testării clinice și paraclinice, lotul general de studiu a fost divizat în 7 loturi, în dependență de formele clinice ale AJI, durata bolii și a tipului de tratament administrat, inclusiv lotul e control, cu efectuarea comparațiilor între loturi și analiza statistică a rezultatelor obținute.

Lotul general de studiu a inclus 84 copii cu AJI ce au fost divizat în subloturi de studiu în dependență de formele clinice ale AJI, după durata bolii mai mare și mai mică de 24 luni și tipul de tratament cronic administrat- cu sau fără glucocorticosteroizi (tabelul 1.1).

Tabelul 1.1 Caracteristica generală a subiecților lotului general de studiu

Loturi	Fete/Băieți, n	Vârsta medie, luni $\pm$ DS	Vârsta la debutul bolii, luni $\pm$ DS	Durata bolii, luni $\pm$ DS
<i>Lotul general(n=84)</i>	27/57	131,15 $\pm$ 55,22	88,29 $\pm$ 55,46	45,90 $\pm$ 44,42

Copii cu AJI forma sistemică (n=10)	4/6	117,20±66,94	69,90±45,06	81±52,26
Copii cu AJI forma poliarticulară (n=32)	24/8	148,13±50,13	96,03±53,87	48,13±48,96
Copii cu AJI forma oligoarticulară (n=42)	29/13	121,55±54,06	86,76±58,78	35,86±34,27
Copii cu AJI cu durata bolii < 24 luni (n=41)	31/10	124,37±57,56	110,83±57,89	11,39±7,26
Copii cu AJI cu durata bolii >24 luni (n=43)	26/17	137,63±52,76	66,79±43,79	78,81±39,71
Copii cu AJI cu tratament glucocorticosteroid (n=28)	18/10	129,75±62,88	65,32±48,79	72,54±52,89
Lotul IV. Copii cu AJI fără tratament glucocorticosteroid (n=55)	36/17	130,72±50,89	97,47±54,54	33,98±32,94

Etapa a 4-a a inclus emiterea concluziilor și elaborarea recomandărilor practice în baza rezultatelor obținute.

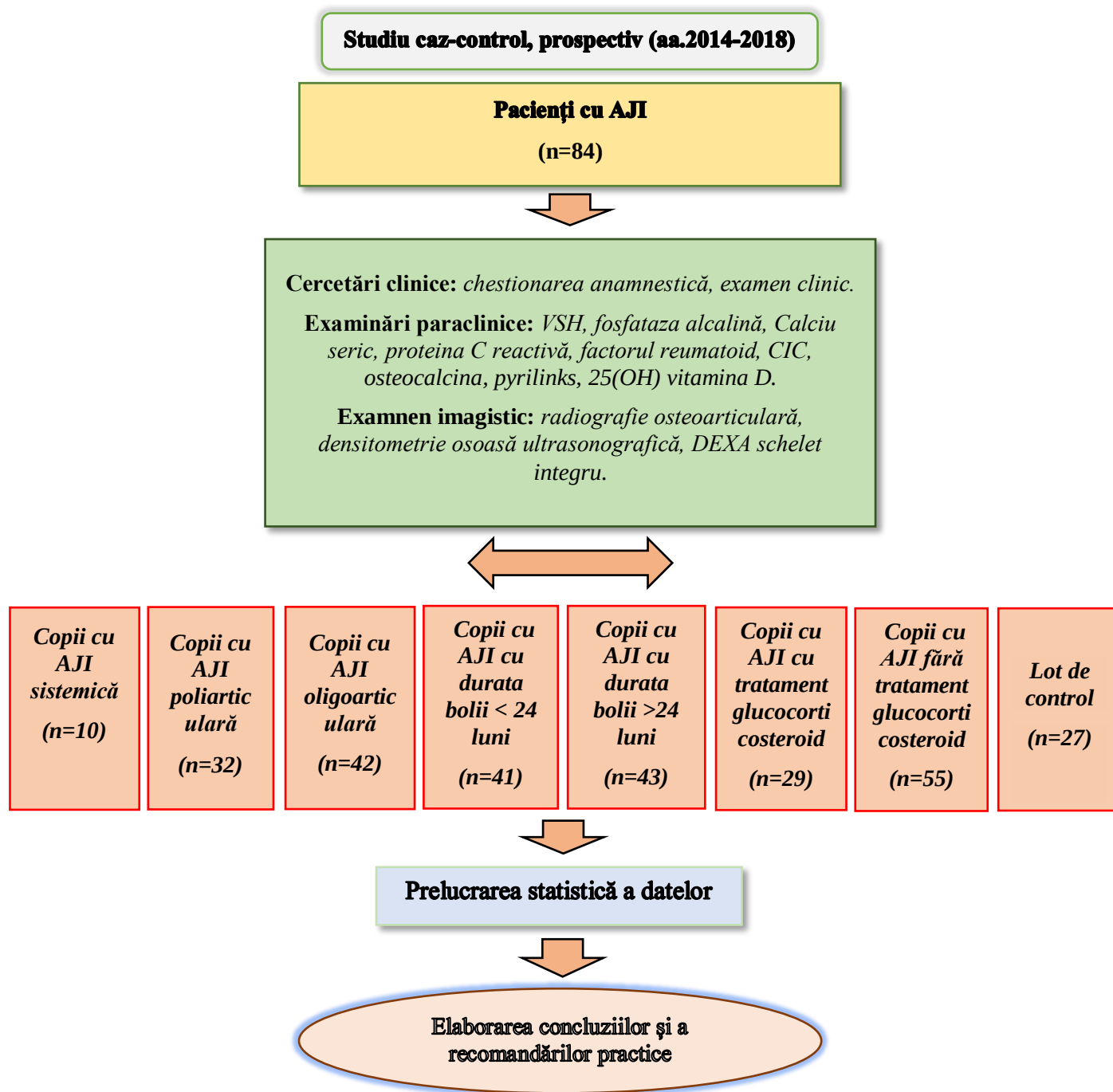


Figura 1.1 Design-ul studiului

Notă: AJI- artrită juvenilă idiopaică; VSH- viteza de sedimentare a hematiilor, CIC- complexe immune circulante; DEXA- absorbțimetria duală cu raze X.

Considerații etice. În cadrul studiului au fost luate în considerare normele internaționale ale eticii medicale cu referire la păstrarea confidențialității datelor participanților, stabilite de Declarația de la Helsinki. Rezultatele obținute au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nefiind utilizate în alte scopuri.

2.1 Tehnici de investigare clinică și paraclinică

Examenul clinic a inclus evaluarea standard a pacientului pe sisteme și organe.

a) Chestionarul elaborat pentru cercetarea actuală

Anchetarea a fost efectuată în baza chestionarului elaborat pentru fiecare copil, care a inclus datele personale, datele antropometrice, istoricul bolii, particularități ale calității vieții, prezentarea clinică și evoluția sindromului articular, gradul de activitate a maladiei, tipul tratamentului cronic administrat. Chestionarul a inclus 77 de întrebări și conține 4 părți: acuzele, istoricul bolii, factori de risc, date paraclinice (vezi Anexa 1).

b) Metodele clinice

Examenul clinic a inclus evidențierea acuzelor (numărul de articulații dureroase (NAD), numărul de articulații tumefiate (NAT), evaluarea globală a bolii de către medic și pacient (EGBM, EGBP, etc.), măsurări antropometrice.

Sindromul articular a fost determinat prin evaluarea a 28 de articulații și a inclus numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), prezența și durata redorii matinale articulare, radiografia osteoarticulară.

Scorul de evaluare a activității bolii, aplicat în cadrul cercetării a fost scorul DAS-28 (disease activity score), care include următorii parametri:

- numărul de articulații dureroase (după numărătoarea din 28 de articulații);
- numărul articulațiilor tumefiate (după numărătoarea din 28 de articulații);
- VSH;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (SVAD).

c) Metode paraclinice

Examenul paraclinic a inclus aprecierea markerilor inflamației-viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C-reactivă, determinarea parametrilor biochimici- fosfataza alcalină, Calciul seric, probe imune- complexe imune circulante, factorul reumatoid, investigații efectuate în cadrul Laboratorului clinico-biochimic și imunologic al Institutului Mamei și Copilului.

Investigațiile speciale au vizat aprecierea markerilor remodelării osoase: osteocalcina, pyrilinks-D, efectuate în cadrul Laboratorului imunologic al Centrului de Diagnostic Republican dar și aprecierea 25(OH) vitaminei D totale în ser.

b) Metode imagistice

Evaluarea densității mializării osoase (DMO) a fost efectuată prin investigațiile imagistice: radiografia convențională (RC) osteoarticulară a mâinilor, densitometrie osoasă ultrasonografică cantitativă(QUS), absorbtimetrie duală cu raze X (DXA).

2. REZULTATE

2.1 Caracteristica generală a lotului de studiu

Au fost supuși cercetării 84 copii cu diagnosticul stabilit de AJI cu diverse forme evolutive: forma sistemică, oligoarticulară și poliarticulară. Din lotul copiilor studiați 57 (67,86%) au fost fete și 27 (32,14%) au fost băieți, datele prezentând diferențe statistice semnificative ($p < 0,01$, $\chi^2 = 7,206$, $gl = 1$).

Media vârstei copiilor investigați la momentul includerii în studiu a constituit $131,15 \pm 55,22$ luni, vârsta medie la debutul maladiei constituind $88,29 \pm 55,46$ luni (valori maxime-202 luni și minime 7 luni), durata medie a bolii fiind $45,90 \pm 44,42$ luni, cu valori cuprinse între maximum 170 luni și minimum 1 lună.

Analiza repartizării subiecților cu AJI în dependență de forma clinică a maladiei, a notat că, majoritatea copiilor au dezvoltat forma oligoarticulară ale AJI (42 copii), urmată de forma poliarticulară (32 copii) și forma sistemică (10 copii). Lotul de subiecți cu durata bolii < 24 luni a stabilit un număr total de 41 de copii, dominant fiind numărul de fete-31, comparativ cu băieții, care au constituit un număr de 10 copii, date asemănătoare și în lotul de copii cu durata bolii > 24 luni, unde au prevalat fetele ($n = 26$) în comparație cu băieții ($n = 16$).

Și analiza structurii copiilor cu AJI cu tratament cu glucocorticosteroizi a identificat că, în funcție de sex au fost mai multe fete decât băieți: 18 versus 11, fapt remarcat și în lotul copiilor fără tratament glucocorticosteroid. Prevalența sexului feminin în lotul general de studiu ne confirmă vulnerabilitatea pentru dezvoltarea AJI.

2.2 Rezultatele studiului spectrului manifestărilor clinice.

Pornind de la premisa că intervalul între debutul maladiei și stabilirea diagnosticului clinic, respectiv durata maladiei și a tratamentului GCS la copii cu AJI este variat, am analizat manifestările clinice ale densității mineralizării osoase la debutul bolii, pentru a facilita diagnosticul timpuriu, în special la nivelul asistenței medicale primare.

Analiza simptomatologiei clinice ale posibilei dereglări ale mineralizării osoase la copii cu AJI incluși în studiu a determinat că printre cele mai frecvente manifestări sunt descrise în cele mai multe cazuri osalgiile la nivelul oaselor tubulare lungi (83,34 %), fragilitatea unghiilor (63,1%), dorsalgiile toraco-lombare (59,52%), cervicale (38,1%), urmate de subțierea unghiilor (32,53%), dereglare de ținută (24,1%). S-a constatat că la fete manifestările clinice au fost mai frecvente, comparativ cu băieții.

Din simptomele clinice ale dereglării mineralizării osoase, osalgiile au fost descrise în 89,29% cazuri la fete, 74,07% cazuri la băieți, fragilitatea unghiilor descrisă în proporție de 77,19% la fete vs 33,33% băieți și durerile toracolombare 63,16% la fete vs 51,85% la băieți. Diferențe statistice semnificative pe sexe au prezentat manifestări clinice: fragilitatea unghiilor 77,19% la fete vs 33,33% la băieți ($\chi^2 = 5,722$, $gl = 1$, $p < 0,000$) și subțierea unghiilor notată la 41,07% fete și 14,81% băieți ($\chi^2 = 15,136$, $gl = 1$, $p < 0,000$).

La copiii cu durata maladiei > 24 luni, manifestările clinice sunt mai evidente decât la cei cu durata bolii < 24 luni, cel mai frecvent semn clinic descris fiind osalgiile, prezent la 88,1% din copii

cu AJI, comparativ cu 80,49% copii cu durata bolii <24 luni, fragilitatea unghiilor- 74,42% vs 51,22% și durerile toracolombare 67,44% vs 51,22%, rezultatele ne reprezentând diferențe statistice semnificative ($p > 0,005$).

În lotul de copii care au fost supuși tratamentului cu glucocorticosteroizi manifestările clinice au fost mai pronunțate decât în lotul copiilor fără tratament cu glucocorticosteroizi. Analiza comparată prin prisma manifestărilor clinice între aceste două grupuri a delimitat diferențe statistice semnificative după astfel de simptome ca: dureri în sectorul cervical, dureri toracolombare, osalgii, căderea părului, fragilitatea și subțierea unghiilor, dereglări de ținută. Astfel, durerile cervicale au fost semnalate la 23 (82,14%) copii care au primit tratament cu GCS comparativ cu 9 (16,98%) copii care nu au fost supuși terapiei cu GCS, diferența indicând o valoare statistică semnificativă ($p < 0,01$, $\chi^2 = 32,551$, $gl = 1$).

Valori cu semnificație statistică evidentă am obținut la analiza manifestărilor clinice a loturilor de subiecți cu AJI forma poliarticulară și oligoarticulară după simptome ca: dureri în sectorul cervical în 15 (46,88%) cazuri lotul AJI poliarticulară, 7 (16,67%) cazuri lot AJI oligoarticulară, $p < 0,001$, $\chi^2 = 25,474$, $gl = 2$; dureri toracolombare- 24 (75%) cazuri lot AJI poliarticulară, lot AJI oligoarticulară- 18 (42,86%) cazuri, $p < 0,05$, $\chi^2 = 9,764$, $gl = 2$; osalgii au fost descrise în 29 (93,55%) cazuri la copii cu AJI poliarticulară, 31 (73,81%) cazuri la copii cu forma oligoarticulară a AJI, $p < 0,05$, $\chi^2 = 7,372$, $gl = 2$.

Am studiat prevalența fracturilor la copiii incluși în cercetare. Prin umare, fracturi vertebrale a prezentat 1 copil de sex feminin din lotul general de studiu, acesta fiind supus tratamentului cu GCS. Fracturi atraumatice sau fracturi în urma traumatismelor minore au prezentat 19 (22,62%) copii din lotul general de studiu, dintre care 8 băieți (29,63)% și 11 fete (19,30%).

Analiza tipurilor de fracturi manifestate la copiii cu AJI pune în evidență fractura la nivel de radius și ulnă, numărul fracturilor radiale fiind de 2,5 ori mai multe decât cele ulnare: 60% (12 cazuri) respectiv 25% (5 cazuri).

De consemnat valoarea statistic semnificativă a diferențelor reliefate între loturile de pacienți cu tratament GCS și fără tratament GCS pentru prezența fracturilor prin traumatisme minore/atraumatice- 35,51% (10 cazuri), respectiv 15,09% (8 cazuri), $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,507$, $gl = 1$.

Rezultate cu valoare statistic semnificative am obținut la analiza fracturilor survenite în urma traumatismelor minore/atraumatice între loturile cu forma sistemică și forma oligoarticulară a AJI: 60% (6 cazuri) respectiv 11,9% (5 cazuri), $p < 0,01$, $\chi^2 = 10,84$, $gl = 2$.

2.3. Analiza anchetei nutriționale și a activităților fizice

A fost efectuată analiza relației dintre factorii alimentari și modul de viață a copiilor cu AJI, prin analiza răspunsurilor obținute la întrebările din chestionarul anchetei alimentare ale subiecților admiși în cercetare.

Astfel, s-a stabilit că există un deficit alimentar de fosfor și calciu la aproximativ jumătate din copii, datele elucidate fiind 52,63% pentru deficit de fosfor și 59,26% pentru deficitul alimentar de calciu, cu predilecție pentru fete, în ambele cazuri.

Modul de viață sedentar a prezentat valori statistice semnificative în lotul general de studiu distribuit pe sexe și în lotul pacienților supuși tratamentului GCS, astfel 8 (29,63%) băieți și 6 (10,71%) fete au răspuns afirmativ pentru sedentarism, $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,648$, $gl = 1$, respectiv 4 (7,55%) copii din lotul subiecților fără tratament steroid și 10 (37,04%) copii din lotul cu terapie GCS ($p = 0,01$, $\chi^2 = 10,755$, $gl = 1$).

3. STUDIUL UNOR PARAMETRI PARACLINICI A DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

3.1 Evaluarea nivelului de osteocalcină la copii cu AJI.

Rezultate cu diferențe statistice semnificative am obținut între valorile medii obținute ale osteocalcinei pe lotul general de studiu, care au constituit $9,86 \pm 8,12$ ng/mL și lotul de control ($n = 27$) $13,50 \pm 8,02$ ng/mL ($p = 0,05$, IC 95% 7,87-11,86). Analiza valorilor obținute ale osteocalcinei pe sexe nu a prezentat devieri de la parametrii normali. Astfel, valorile medii ale OC la băieți au fost $13,98 \pm 9,41$ ng/mL, iar la fete- $16,29 \pm 42,22$ ng/mL fără diferențe statistice, fapt ce ne-a determinat să stabilim praguri pentru osteocalcină: < 22 ng/mL și > 22 ng/mL, cu analiza ulterioară a datelor obținute.

Analiza valorilor obținute ale osteocalcinei în dependență de forma clinică a AJI nu a prezentat valori statistice semnificative, $p > 0,05$. Concentrații majorate ale OC > 22 ng/mL nu au fost decelate.

Analiza valorilor OC pe lotul general de studiu a marcat valori mai mari de 22 ng/mL la 1 copil care a prezentat valori PCR înalt (6-24 ml/l); 3 copii care au prezentat valori ale Calciului seric $> 2,2$ mmol/l au avut valori ale OC > 22 ng/mL; 1 fată și 3 băieți cu valori înalte ale pyrilinks-ului au prezentat valori înalte ale OC > 22 ng/mL, rezultate fără valoare statistică semnificativă, $p > 0,05$. Nivel sporit al OC a fost remarcat la un singur copil care a prezentat valori moderate ale Z score la densitometria osoasă ultrasonografică, $p > 0,05$, nici un copil cu valori înalte Z-score ale DEXA nu au prezentat titre ale OC > 22 ng/mL.

3.2 Evaluarea resorbției osoase la copii cu AJI prin determinarea titrului Pyrilinks (Pyr)

Analiza valorilor ale pyrilinks (Pyr) pe lotul general de studiu ($n = 63$) a relevat diferențe statistice semnificative, constituind o medie de $33,38 \pm 19,16$ nM DPD/mM ($p = 0,00$, IC 95% 28,55-38,20). Aceste valori înalte confirmă faptul că, la copiii cu AJI are loc un proces intens de resorbție osoasă, în comparație cu valorile medii ale Pyr pe lotul de control- $12,24 \pm 11,35$ nM DPD/mM (IC 95% 7,75-16,73).

Analiza valorilor obținute ale Pyr pe sexe a decelat diferențe statistice semnificative, comparativ cu lotul de control ($p < 0,01$, $\chi^2 = 27,75$) cu prevalență pentru sexul feminin. Pentru copiii cu AJI forma sistemică ($n=9$) au fost notate cele mai înalte valori ale Pyr, media fiind $37,18 \pm 23,94$ nM DPD/mM. Valorile medii ale Pyr la copiii cu AJI forma poliarticulară ($n=22$) au înregistrat $29,10 \pm 19,86$ nM DPD/mM, iar copiii cu forma oligoarticulară ($n=32$) au decelat valori medii ale Pyr $35,25 \pm 17,27$ nM DPD/mM, diferențe statistice semnificative comparative cu lotul de control ($p=0,000$).

La analiza valorilor Pyr la copii cu AJI în dependență de durata bolii și tipul de tratament cronic administrat au fost constatate legături statistic veridice, $p=0,000$. Astfel, la copiii cu durata bolii < 24 luni valorile medii ale Pyr au fost mai mici comparativ cu lotul copiilor cu durata bolii > 24 luni- $32,46$ vs $34,15$ nM DPD/mM ($p=0,000$). Copiii din loturile divizate în dependență de tipul de tratament cronic: GCS și non-GCS au prezentat valori medii ale Pyr practic echivalente între ele- $32,34$ vs $39,97$ nM DPD/mM, dar majorate vădit comparativ cu valorile lotului de control- $12,24$ nM DPD/mM.

La analiza corelațională a valorilor pyrilinks-ului pe sexe, în mod neașteptat au fost constatate interdependențe negative, statistic semnificative pentru fete, cu vârsta la momentul includerii în studiu ($r=-0,466$, $p < 0,01$), greutatea corporală la momentul includerii în studiu ($r=-0,395$, $p < 0,01$), talia ($r=-0,383$, $p < 0,05$), vârsta la debutul bolii ($r=-0,396$, $p < 0,01$) și DXA ($r=-1,000$, $p < 0,001$). Corelații pozitive ale Pyr la fete au fost stabilite cu valorile fosfatazei alcaline totale ($r=0,432$, $p < 0,05$).

3.3 Analiza metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică prin determinarea valorilor serice a (25 OH) vitaminei D

În materialul ce urmează, ne-am concentrat să cercetăm statutul metabolismului osos prin prisma aprecierii nivelului seric al 25(OH) vitamina D totală la copii cu AJI. De notat că la această etapă de studiu au fost incluși 30 copii cu AJI, care au primit tratament cu GCS.

În vederea descrierii mai ample a pacienților supuși aprecierii titrului vitaminei D totale, am analizat durata tratamentului GCS, criteriu major de includere a pacienților la această etapă de studiu. În dependență de sex, fetele au prezentat o durată mai mare de administrare a tratamentului GCS $34,03 \pm 30,46$ luni comparativ cu băieții- $20,15 \pm 22,46$ luni, valori ce au variat între 6,23-90 luni (tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1. Durata tratamentului GCS la copii cu diferite forme ale AJI

Parametri	AJI sistemică, n=8	AJI poliarticulară, n=9	AJI oligoarticulară, n=13
Durata medie, luni	33,13 $\pm$ 21,72	40,83 $\pm$ 36,54	9,20 $\pm$ 16,68
Maximum	58,0	90,0	39,0
Minimum	3,0	1,5	1,0

În dependență de forma clinică a maladiei, valorile medii ale 25 (OH)- vitaminei D totale au variat între 12,44 și 17,45 ng/ml, valori ce denotă o deficiență a vitaminei D în organism. Copiii cu forma poliarticulară a AJI au prezentat valori mai scăzute a titrului 25 (OH)- vitaminei D totale- $13,47 \pm 4,51$ ng/ml, comparativ cu copii cu AJI forma oligoarticulară- $15,34 \pm 6,31$ ng/ml și un titru mai înalt prezentând copiii cu AJI forma sistemică- $17,45 \pm 6,52$ ng/ml, $p > 0,05$.

Ulterior am analizat repartiția copiilor în dependență de rezultatele titrului 25 (OH)- vitaminei D totale conform intervalelor de referință comparând loturile de studiu. Rezultatele obținute denotă că 2 (25%) copii cu forma poliarticulară a AJI au etalat valori ale vitaminei D totale sugestive pentru deficit sever, urmat de 1 (12,5% copil) cu forma sistemică a AJI. 55% din copiii lotului general de studiu ($n=30$) au prezentat valori ale vitaminei D totale sugestive deficitului moderat: 6 (75%) copii cu AJI forma poliarticulară, 4 (80%) copii cu AJI forma oligoarticulară și 3 (37,5%) copii cu forma sistemică a AJI, $p > 0,05$. Nivel optimal al vitaminei D totale au prezentat doar 20,7% din copiii lotului general de studiu ($n=30$), dintre care 4 (50%) din copiii cu AJI forma sistemică și 1 (20%) copil cu AJI forma oligoarticulară.

Analiza multilaterală a materialului obținut a determinat valori scăzute a 25 (OH)- vitaminei D la copii cu AJI, indiferent de forma clinică, supuși tratamentului cronic cu glucocorticosteroizi. Din cauza bolii inflamatorii cronice și a efectelor medicamentoase (glucocorticosteroizi), toți copiii cu AJI au nevoie de aprecierea nivelului seric al vitaminei D totale de la debutul bolii cu evaluarea dinamică, și suplimentarea cu vitamina D3 corespunzător deficitului, pentru a obține efectul imunomodulator și beneficiul epigenetic, minimalizând fragilitatea osoasă și atenuând procesul de hiperactivare imună.

4. STUDIUL PARAMETRIILOR IMAGISTICI A DEREGLĂRIILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

4.1 Evaluarea statutului osos prin radiografia convențională.

În vederea cercetării proiectate, am considerat oportun extinderea analizei datelor imagistice obținute prin prisma parametrilor radiografiei palmare, efectuate la copii cu AJI ($n=80$) în dependență de vârstă, durata maladiei, tipul de tratament și formele clinice ale bolii. Din punct de vedere imagistic au fost analizați cei mai relevanți indicatori: stadiul radiologic Steinbrocker, scorul Sharp, numărul de pensări articulare, numărul de erozii articulare și indicele osteoporotic.

Analiza modificărilor radiologice în dependență de stadiul radiologic după Steinbrocker, a marcat diferențe statistice semnificative pe grupurile de vârstă, $\chi^2 = 22,5$, $p < 0,004$ (figura 4.1.).

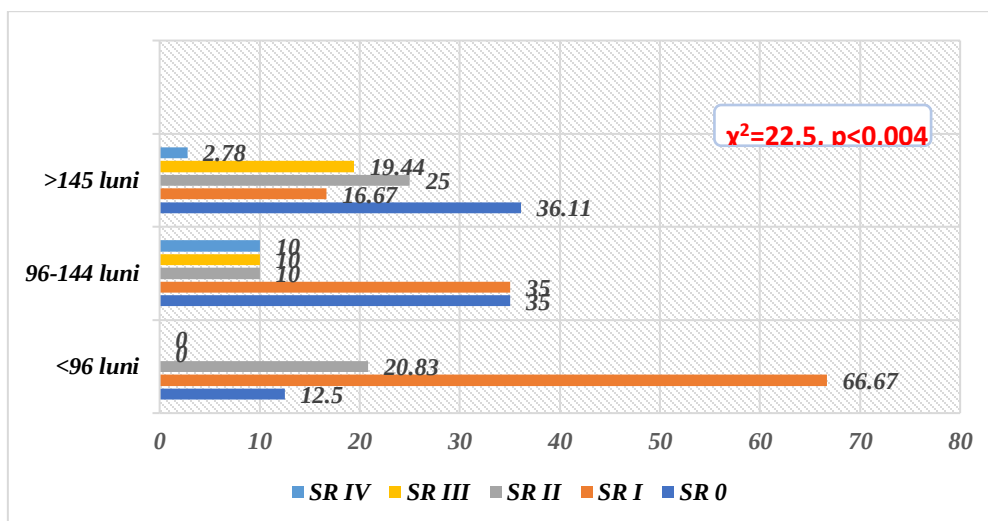


Figura 4.1. Nivelul afectării articulare la copii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupuri de vârstă

Pensări au fost determinate preponderent la copii cu AJI din grupul de vârstă mare- 58,33% (n=14), comparativ cu grupul de vârstă mic- 8,33%(n=1) și cel mijlociu- 7,69 (n=1), date semnificativ statistice, $\chi^2 =14,1$, $p<0,001$. Analiza prezenței eroziilor la examenul radiologic al mâinilor la copii cu AJI pe grupurile de vârstă, la fel au identificat diferențe semnificativ statistice. Astfel, ca și în cazul parametrilor descriși mai sus, grupul de vârstă mare al copiilor cu AJI au prezentat erozii în proporții mai mari- 56,52% (n=13) comparativ cu copiii cu vârsta <96 luni- 8,33% (n=1), respectiv copiii cu vârsta 96-144 luni- 7.69% (n=1), $\chi^2 =13,2$, $p<0,001$.

Rezultatele analizei indicelui osteoporotic confirmă prezența lui cu valori sugestive dereglării mineralizării osoase, dar nu a prezentat diferențe statistice semnificative între grupurile de vârstă la copiii cu AJI. Copiii cu vârsta <96 luni au prezentat un IOP <45 în proporție de 100% (n=3); 50% din copii din grupul mediu de vârstă au avut IOP <45, iar copiii cu AJI din grupul de vârstă > 145 luni- 53,85% (n=7), $\chi^2 =2,30$, $p=0,316$.

4.1 Profilul parametrilor imagistici prin radiografie palmară, la copii cu AJI pe grupuri conform tratamentului.

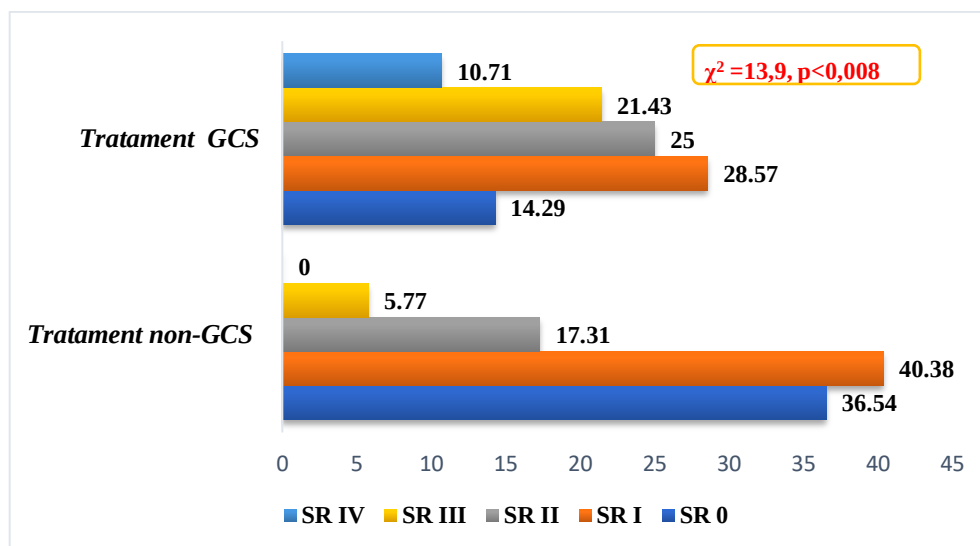


Figura 4.2. Nivelul afectării articulare la copii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupuri de tratament

Grupul copiilor cu AJI cu tratament GCS au prezentat prevalent modificări radiologice corespunzătoare stadiului I, 28,57% (n=8), urmat de stadiul II- 25% (n=7), stadiul III- 21,43% (n=6), stadiu radiologic 0- 14,29% (n=4) și 10,71% (n=3) din copii au prezentat modificări sugestive stadiului IV radiologic, ceea ce demonstrează un polimorfism de modificări ale afectării structurii osoase la copii cu AJI, determinate de procesul cronic inflamator și o serie de factori secundari, discutați anterior (figura 4.2).

Diferențe statistic semnificative au fost determinate la copiii supuși tratamentului GCS cu modificări sugestive stadiului radiologic III- 21,43% față de copiii din lotul fără tratament GCS care au manifestat modificări reprezentative acestui stadiu în proporție de doar 5,77%, $\chi^2 = 13,9, p < 0,008$, fapt ce demonstrează că la copiii cu AJI cu proces inflamator articular cronic în asociere cu terapie cu GCS, afectarea structurii osoase și a cartilajului sunt mai evidente decât la copiii ce nu urmează terapie cu GCS.

La subiecții din grupul cu tratament GCS scorul Sharp a prezentat valori vădit mai mari- 44,44% (n=12) comparativ cu subiecții fără tratament GCS- 15,38% (n=6), respectiv la 55,56% (n=15) din copiii cu tratament steroid scorul Sharp a fost negativ în comparație cu subiecții care nu au urmat tratament GCS- 84,62% (n=33), diferență statistic semnificativă $\chi^2 = 6,79, p < 0,009$.

În același mod sunt prezentate și rezultatele referitoare la prezența pensărilor articulare și a eroziilor la copii cu AJI pe grupuri de tratament. În lotul copiilor cu tratament GCS pensările au fost determinate la 55% (n=11) din ei, iar erozii la 52,63% (n=10), deopotrivă fiind rezultatele la copiii din lotul fără tratament GCS- pensări 17,24% (n=5), erozii 17,24% (n=5), $\chi^2 = 7,67, p < 0,006, \chi^2 = 6,69, p < 0,01$.

Indicele osteoporotic la subiecții din grupurile de cercetare în dependență de tratament a prezentat diferențe statistice semnificative între cele două loturi, fiind apreciat sub nivel optimal la 87,50% (n=7) din copiii cu tratament GCS, pe când la copiii care au tratament nonGCS a fost determinat în 40% din cazuri (n=4). Respectiv valori normale ale IOP au fost determinate preponderent la copiii cu tratament nonGCS- 60% (n=6), comparativ cu subiecții din grupul cu tratament GCS- 12,50% (n=1), $\chi^2 = 4,21$, $p < 0,04$.

4.2 Rezultatele studiului parametrilor radiologici la copii cu AJI pe grupuri de durată a bolii.

Analiza parametrilor radiologici la subiecții cu AJI divizați pe grupuri de durată a bolii < 24 luni și >24 luni a prezentat valori importante, dar fără diferențe statistice semnificative pe loturi (figura 4.3, 4.4).

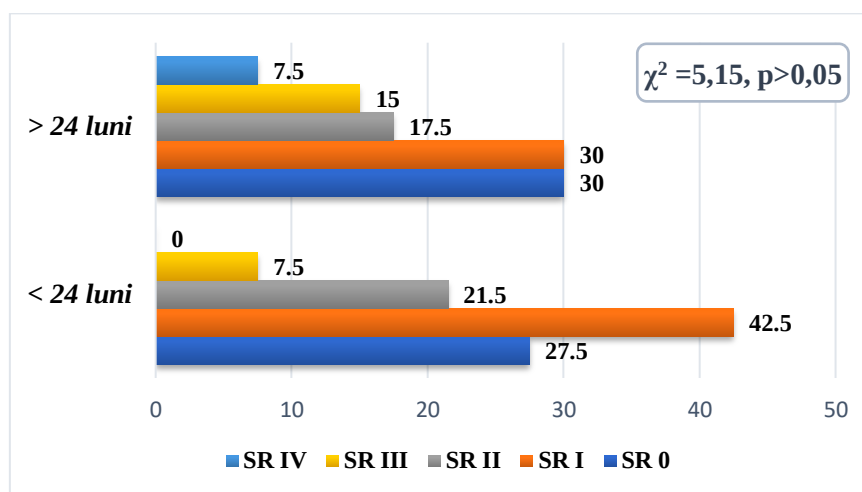


Figura 4.3. Nivelul afectării articulare la copii cu AJI conform stadiului radiologic, după durată maladii

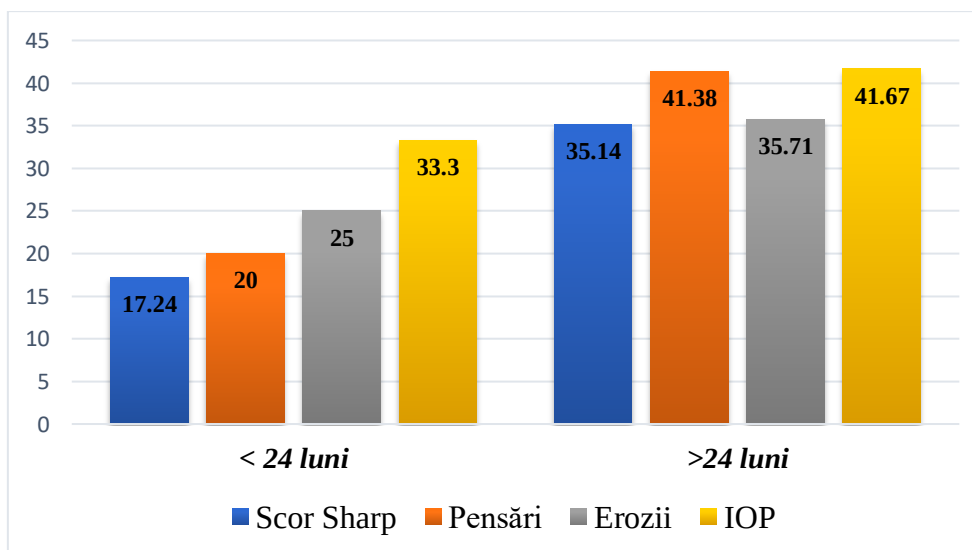


Figura 4.4. Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copii cu AJI după durată maladii

Rezultatele obținute a modificărilor radiologice sugestive pentru afectarea densității osoase și nivelul de distrucție articulară pe acest grup de pacienți, induce ideea faptului că ar fi necesar extinderea studiului pentru a analiza subiecții cu AJI din cercetarea efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, pentru a vedea în ce măsură modificările imagistice prezente la momentul studiului vor progresa.

4.3 Evaluarea modificărilor radiologice la copii cu AJI în dependență de forma clinică a maladii.

La analiza intensității afectării osoase și articulare pe subiecții cu AJI incluși în studiu, pe grupuri după forma clinică a maladii, copiii cu AJI forma sistemică și poliarticulară au prezentat modificări sugestive stadiilor radiologice mai avansate, II, III, IV după Steinbrocker, dar analiza statistică pe grupuri de lucru nu a prezentat diferențe statistice semnificative, $\chi^2=12,44$, $p>0,05$.

Astfel, copiii cu AJI forma sistemică au prezentat predominant modificări radiologice stadiu II – 33,33% (nr.=2), stadiului III (nr.=2) și stadiului I (nr.=2) în proporții egale- 22,22 %, stadiului 0(nr.=1) și stadiului IV (nr.=1) respectiv câte 11,11% pentru fiecare. Pentru forma poliarticulară a AJI copiii din cadrul studiului au manifestat modificări radiologice sugestive stadiului I- 33,33% (nr.=10), stadiul II- 23,33% (nr.7), urmat de stadiul 0- 20% (nr.6), stadiul III- 16,67% (nr.5) și stadiul IV- 6,67% (nr.=2). O mare parte din copii cu forma oligoarticulară au prezentat modificări radiologice tip stadiu I- 41,46% (nr.17), nu au prezentat modificări radiologice- stadiu 0- 39,02% (nr.=16), pentru stadiul III- 14,63% (nr.=6), pentru stadiul IV nici unul dintre copii acestui grup nu au prezentat modificări radiologice.

Rezultatele obținute la analiza indicilor de lezare articulară și a densității osoase demonstrează faptul că, subiecții cu formele sistemică și poliarticulară a AJI au prezentat modificări radiologice mai vaste comparativ cu subiecții cu forma oligoarticulară. Prin urmare, la copii cu forma sistemică scorul Sharp a fost determinat în 55,56% (nr.5) cazuri, urmat de copiii cu forma poliarticulară- 37,04% (nr.=10) și forma oligoarticulară- 10% (nr.=3), diferențe statistice fiind determinate la grupul de copii cu forma oligoarticulară, față de formele sistemice și poliarticulară, $p<0,05$, $\chi^2=9,44$.

Rezultatele analizei indicelui osteoporotic a relevat faptul că a fost apreciat cu valori suboptimale (<45%) la 100% (nr.=3) din copiii cu forma sistemică a AJI, 63,64% (nr.=7) din copiii cu forma poliarticulară și la 25% (nr.=1) din copiii cu forma oligoarticulară, fără diferențe statistice semnificative pe grupuri, $\chi^2=4,23$, $p>0,05$.

4.4 Rezultatele aprecierii riscului de instalare a dereglărilor mineralizării osoase la copii cu AJI

Astfel, conform rezultatelor studiului, riscul relativ (RR) pentru prezența scorului Sharp în lotul de copii cu tratament GCS, a prezentat valori de 2,133, valori duble față de lotul de copii care nu au fost supuși tratamentului GCS, considerat un risc înalt. Prin urmare, prezența scorului Sharp la copii cu AJI este un factor de risc pentru dezvoltarea dereglării mineralizării osoase, iar faptul că ÎÎ nu include valoarea 1 stabilește că există o asociere pozitivă între dereglarea mineralizării osoase și scorul Sharp.

Reieșind din faptul că prezența pensărilor și a eroziilor fac parte din determinarea scorului Sharp, aprecierea riscului relativ a dedus rezultate pozitive. Astfel, RR pentru prezența pensărilor la copii cu AJI supuși tratamentului GCS a prezentat valori de 2,52, cu ÎÎ= 1,31-4,81, iar pentru erozii la grupul de copii cu tratament GCS a fost obținut RR egal cu 2,44, cu ÎÎ=1,26-4,70, fiind considerat risc înalt, fapt prin care putem conchide că sunt factori de risc pentru dereglarea mineralizării osoase și prezintă o asociere pozitivă între dereglarea metabolismului osos și prezența lor la examenul radiologic.

A fost calculat riscul relativ și pentru indicele osteoporotic la subiecții cu AJI pe grupuri de tratament, dar cu rezultate nesemnificative: RR la copii cu tratament GCS- 0,224 (ÎÎ=0,035-1,35), la copii cu tratament nonGCS RR=2,35 (ÎÎ=1,01-5,45), fapt posibil ce poate fi determinat de numărul mic de pacienți la care a fost apreciat.

4.5 Concordanța parametrilor densitometriei osoase ultrasonografice (QUS) și osteodensitometriei cu raze X (DXA) la copii cu artrită juvenilă idiopatică

39 de copii din lotul general de studiu (n=84) au fost supuși cercetării densității minerale osoase prin densitometrie ultrasonografică la nivel de radius și ulnă. Valorile medii obținute ale Z-score pe lotul general au fost $-1,9 \pm 1,4$, mediana fiind -2,1, valori care descriu modificări ale densității osoase caracteristice osteopeniei, statistic nesemnificative ($p > 0,05$), (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Distribuția copiilor cu AJI în dependență de formele clinice la examinare prin QUS

		AJI sistemică, n, %	AJI forma poliarticulară, n, %	AJI forma oligoarticulară, n, %
Z-score	$\geq (-1,0)$	2 (40%)	6 (31,58%)	3 (20%)
	$(-1,0) - (-2,5)$	3 (60%)	6 (31,58%)	5 (33,33%)
	$< (-2,5)$	0	7 (36,84%)	7 (46,67%)
p, χ^2		$> 0,05$, $\chi^2 = 3,90$		

Tabelul 4.2. Distribuția copiilor cu AJI în dependență de durata bolii și tratament

		Durata bolii <24 luni (n, %)	Durata bolii >24 luni (n, %)	Tratament non GCS (n, %)	Tratament cu GCS (n, %)
Z-score	$\geq (-1,0)$	6 (31,58%)	5 (25%)	6 (30%)	5 (26,52%)
	$(-1,0) - (-2,5)$	6 (31,58%)	8 (40%)	7 (35%)	7 (36,84%)
	$< (-2,5)$	7 (36,84%)	7 (35%)	7 (35%)	7 (36,84%)
p, χ^2		$p > 0,05$, $\chi^2 = 0,34$			

S-a notat prevalența unui Z-scor sugestiv osteoporozei la copii cu AJI forma oligoarticulară- 21%; copii cu AJI forma poliarticulară -16%, copiii cu AJI cu durata bolii <24 luni- 16%, copiii cu

AJI cu durata bolii >24 luni- 15%, în mod egal 16% cazuri au prezentat osteoporoză copii din grupul cu/fără tratament GCS.

Subiecții cu forma oligoarticulară a AJI și subiecții din ambele grupuri divizate după tipul de tratament urmat (cu tratament cronic GCS, fără tratament GCS) au prezentat valori înalte ale scorului Z, caracteristice osteoporozei, pe lotul general de copii examinați prin densitometrie osoasă cantitativă cu ultrasunet, prevalând modificări specifice osteopeniei.

4.6 Rezultatele evaluării mineralizării osoase prin DXA la copii cu AJI.

Ponderea copiilor în dependență de intervalele valorilor scorului Z apreciat prin DXA nu a înregistrat date statistic semnificative, constatând următoarele: 66,67% (4 copii) din copiii cu durata bolii >24 luni și 57,14 % (4 copii) care au urmat tratament cronic cu GCS au prezentat valori ale scorului Z sugestive pentru dereglarea mineralizării osoase tip osteoporotic. Lotul copiilor distribuit după formele clinice ale AJI a delimitat valori statistic semnificative, astfel încât 3 (100%) copii cu forma sistemică au prezenta valori ale scorului Z <-2,5 ($p<0,05$). Valori sugestive dereglării mineralizării osoase tip osteopenic au prezentat 80 % (4 copii) cu forma poliarticulară a AJI, 100% (2 copii) cu durata maladiei <24 luni, 33,33% (2 copii) cu durata maladiei >24 luni și 42,86% (2 copii) care au urmat tratament cu GCS.

Tabelul 4.3. **Valorile medii ale scorului Z determinate prin DXA la copii cu AJI distribuite după formele clinice, durata bolii și tipul de tratament cronic**

Loturile de studiu, nr. Copii	DXA, Z score	P
AJI forma sistemică (n=3)	-3,2±0,5	<0,05
AJI forma poliarticulară (n=5)	-2,4±1,0	<0,05
Durata bolii <24 luni (n=2)	-1,8±0,9	>0,05
Durata bolii >24 luni (n=6)	-3,0±0,6	>0,05
Tratament non-GCS (n=1)	-1,1	>0,05
Tratament GCS (n=7)	-2,9±0,6	>0,05

Importantă s-a dovedit a fi constatarea faptului că, din numărul total de copii investigați prin DXA, niciunul nu a prezentat valori normale ale scorului Z, astfel confirmându-se ipoteza că, copiii care au prezentat valori anormale la densitometria osoasă ultrasonografică, suspectându-se dereglări a mineralizării osoase tip osteopenic/osteoporotic vor prezenta valori anormale la DXA scheletală.

4.7 Predictorii demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică și algoritmul de optimizare a conduitei de diagnostic a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.

În conformitate cu obiectivele cercetării, prin regresie logistică, am identificat factori predictivi ai dereglării mineralizării osoase la copii cu AJI. Astfel, am obținut un scor din 14 factori, din toți cei analizați, parte a chestionarului cercetării.

Tabel 4.4. Factori predictivi dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică

Factori predictivi	χ^2	P
Dureri în sectorul cervical	16,356	.000*
Scor Sharp	12,472	.000*
Dureri toracolombare	9,685	.002*
Insuficiența alimentară de fosfor	8,052	.005*
Sedentarismul	8,886	.003*
Osalgii	7,134	.008*
Fracturi atraumatice	5,509	.019*
Rahitismul la vârstă fragedă	5,486	.019*
Z-score BMD DEXA	5,507	.019*
Căderea părului	6,574	.010*
Dereglare de ținută	4,474	.034*
Pyrilinks	2,211	.137
Stadiul radiologic Steinbroker	3,941	.047*
Insuficiența alimentară de calciu	3,905	.048*

În urma analizei datelor obținute în cercetare a fost elaborat algoritmul de optimizare a conduitei de diagnostic a demineralizării osoase la copiii cu artrită juvenilă idiopatică (figura 4.2.).

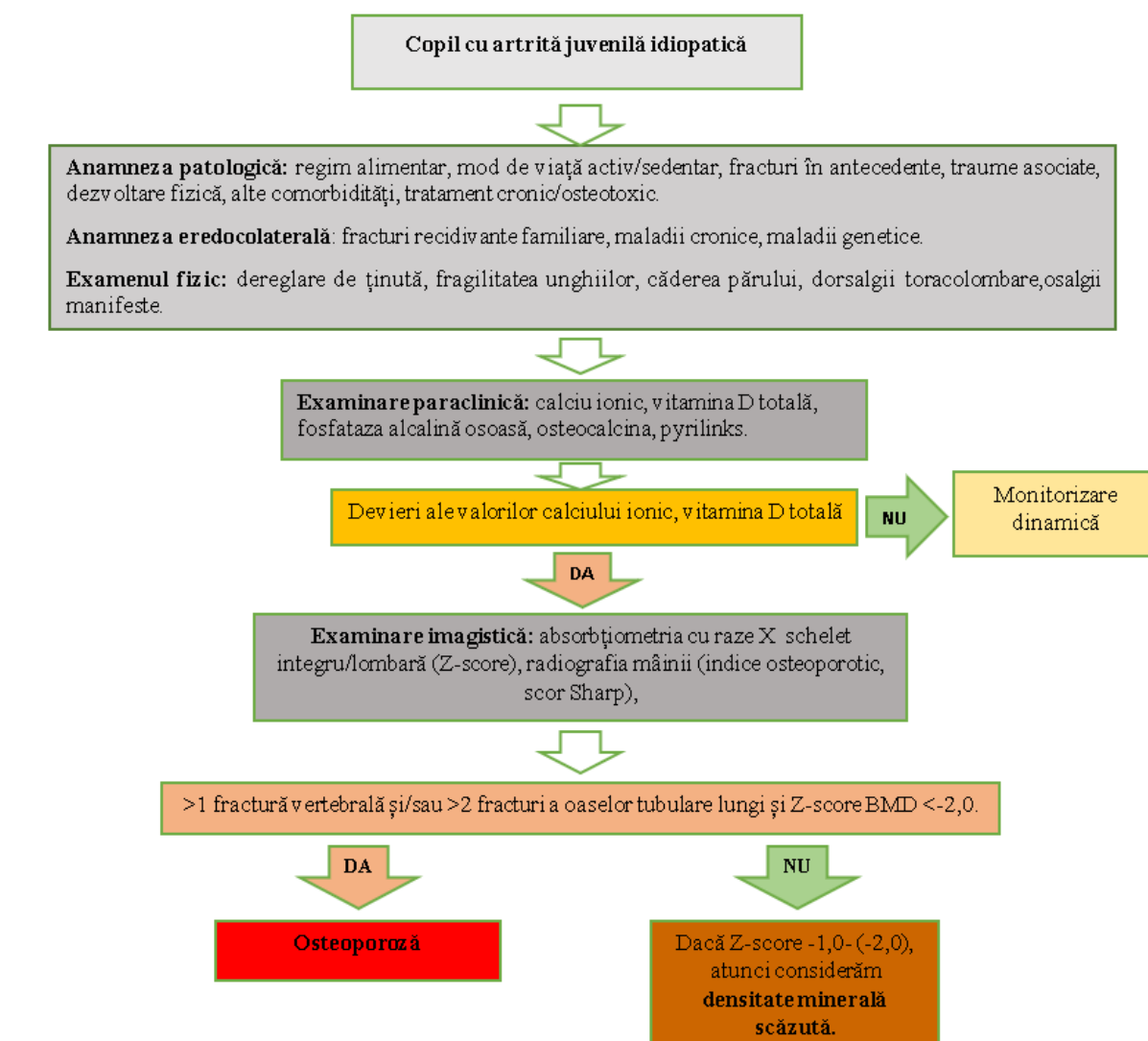


Figura 4.2. Algoritm de diagnostic al dereglării mineralizării osoase în artrita

CONCLUZII GENERALE

1. Identificarea și standartizarea polimorfizmului manifestărilor clinice ale dereglării mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică a determinat în cele mai multe cazuri osalgii la nivelul oaselor tubulare lungi, fragilitatea unghiilor, dorsiilgile toraco-lombare, cervicale, urmate de subțierea unghiilor, dereglare de ținută, cu o pondere mai mare la fete ($\chi^2=15,136$, $gl=1$, $p<0,000$), la copii cu AJI cu tratament glucocorticosteroid ($p<0,01$), forma oligo și poliarticulară ($p<0,05$). Fracturi atraumatice sau determinate de traumatism minor au prezentat diferențe reliefate în loturile de pacienți cu tratament GCS ($p<0,05$, $\chi^2=4,507$, $gl=1$), copii cu forma sistemică și forma oligoarticulară a AJI ($p<0,01$, $\chi^2=10,84$, $gl=2$).
2. Evaluarea dereglărilor metabolismului osos la copii cu AJI prin determinarea markerilor de formare osoasă a stabilit că este amplificat procesul de resorbție osoasă, relevat prin creșterea pyrilinks-ului, fără alterarea formării osoase, nivelul osteocalcinei fiind în limita valorilor de referință la toți subiecții studiului.
3. Dezechilibrul remodelării osoase a determinat afectarea semnificativă a țesutului osos, cu prevalență la sexul feminin, valorile pyrilinks stabilind interdependențe negative cu vârsta la momentul includerii în studiu, vârsta la debutul bolii, greutatea corporală la momentul includerii în studiu, talia, și DXA, fapt ce denotă vulnerabilitatea sexului feminin pentru dereglări a mineralizării osoase tip osteopenic sau osteoporotic.
4. La copiii cu AJI forma oligoarticulară au fost identificate lezări articulare și a densității osoase prin aprecierea scorului Sharp, mai evidente față de forma sistemică și poliarticulară. Astfel, Scorul Sharp este un factor de risc și prezintă o asociere pozitivă cu dezvoltarea dereglării mineralizării osoase de tip osteopenic/osteoporotic la copii cu AJI.
5. Densitometria oasoasă prin ultrasunet a identificat modificări predominant de tip osteopenic în toate loturile de cercetare, pe când osteodensitometria cu raze X a constatat modificări ale structurii osoase tip osteoporotic, cu Z-score BMD $<-2,5$ la copii cu AJI forma sistemică, iar copiii cu formele clinice oligoarticulară și poliarticulară, cu durata bolii >24 luni sau $<$ luni, cu/fără tratament glucocorticosteroid au stabilit dereglări a structurii osoase de tip osteopenic.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La copiii cu AJI se recomandă evaluarea precoce a factorilor de risc pentru demineralizare osoasă, conform algoritmului de screening realizat.
2. La copii cu AJI care prezintă date clinice de demineralizare osoasă, este necesar a fi evaluați markerii remodelării osoase: osteocalcina, pyrilinks și vitamina 25(OH)D, pentru aprecierea conduitei ulterioare de diagnostic al osteoporozei și a tratamentului și minimalizarea riscului pentru fracturi.
3. La toți copiii cu artrită juvenilă idiopatică din momentul debutului maladiei, trebuie indicată administrarea vitaminei D în doze corespunzătoare, conform rezultatelor vitaminei 25(OH)D serice, cu monitorizare în dinamică individualizată.

3. Efectuarea profilului radiologic cu aprecierea scorului Sharp prin determinarea leziunilor articulare, ca și factor predictor al riscului de dezvoltare pentru osteopenie/osteoporoză.
4. La toți copiii cu AJI confirmată se recomandă efectuarea densitometriei ultrasonografice cantitative, considerată metodă imagistică de screening pentru modificări a densității mineralizării osoase, și osteodensitometria cu raze X prin aprecierea Z-score BMD/BMC- metoda de „aur” pentru confirmarea osteopeniei/osteoporozei .

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GIANCANE G, PEDERZOLI S, NORAMBUENA X, et al. Frequency of radiographic damage and progression in individual joints in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014; 66: 27-33. doi: 10.1002/acr.22123. PMID: 23983211.
2. KANIS J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 1994; 4(6), 368–381. <https://doi.org/10.1007/BF01622200>
3. MACAUBAS C, NGUYEN K, MILOJEVIC D, PARK JL, MELLINS ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2009; 5(11), 616–626. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.209>
4. RUSSU G., RUSU T., IONIUC I., GOTIA S. Osteopenia în copilărie și adolescență. *Revista Română de Pediatrie*. 2014, Vol.LXIII(4), p 447-452. doi: 10.37897/RJP.2014.4.17
5. GOLDEN NH, ABRAMS SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4): e1229-43. doi: 10.1542/peds.2014-2173. PMID: 25266429.
6. KHOSLA S, MELTON LJ III, DEKUTOSKI MB, ACHENBACH SJ, OBERG AL, RIGGS BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA*. 2003;290(11):1479–1485
7. FAULKNER RA, DAVISON KS, BAILEY DA, MIRWALD RL, BAXTER-JONES AD. Sizecorrected BMD decreases during peak linear growth: implications for fracture incidence during adolescence. *J Bone Miner Res*. 2006;21(12):1864–1870
8. DE JAGER W, HOPPENREIJS EP, WULFFRAAT NM, WEDDERBURN LR, KUIS W, PRAKKEN BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(5), 589–598. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061853>
9. KIM EY, MOUDGIL KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunology Letters*. 2008;120, p1–5. <http://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.008>
10. MACAUBAS C, NGUYEN K, MILOJEVIC D, PARK JL, MELLINS ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2009; 5(11), 616–626. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.209>
11. CHAPURLAT RD, CONFAYREUX CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1714-25. doi: 10.1093/rheumatology/kev410. PMID: 26790456.
12. BARUT K, ADROVIC A, SAHIN S, KASAPCOPUR O: Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan medical journal*. 2017; 34(2), 90–101. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0111>
13. GALINDO-ZAVALA, R., BOU-TORRENT, R., MAGALLARES-LÓPEZ, B. et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatric rheumatology online journal*. 2020; 18(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9>
14. REYES ML, HERNANDEZ MI, KING A, VINET AM, VOGEL A, LAGOMARSINO E, MERICQ MV, MENDEZ C, GEDERLINI A, TALESNIK E. Corticosteroid-induced osteoporosis in children: outcome after two-year follow-up, risk factors, densitometric predictive cut-off values for vertebral fractures. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25:329–35.

15. CARPENTER TO, SHAW NJ, PORTALE AA, WARD LM, ABRAMS SA, PETTIFOR JM. Rickets. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3:17101 doi:10.1038/nrdp.2017.101
16. UDAY S, FRATZL-ZELMAN N, ROSCHGER P, KLAUSHOFER K, CHIKERMANE A, SARAFF V, TULCHINSKY T, THACHER TD, MARTON T, HÖGLER W. Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1),183. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1159-y>
17. UDAY, S., & HÖGLER, W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Current osteoporosis reports*. 2017; 15(4), 293–302. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>
18. PILZ S, VERHEYEN N, GRÜBLER MR, TOMASCHITZ A, MÄRZ W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nature reviews. Cardiology*. 2016; 13(7), 404–417. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>

LISTA ABREVIERILOR

AJI – artrită juvenilă idiopatică

Anti-dsDNA – anticorpi anti-ADN dublu catenar (anti-double stranded DNA)

AR – artrită reumatoidă

bCTx – beta-crosslaps

CMO – conținut mineral osos

CTx – telopeptida C-terminală a colagenului tip I

DAS28- indice de activitate al maladiei

DMARD = medicament antireumatic modificador al bolii (disease-modifying antirheumatic drug)

DMO – densitate minerală osoasă

DPD – deoxipiridinolină

DXA – absorbtimetrie duală cu raze X (dual-energy X-ray absorptiometry)

EGB-P- evaluarea globală a bolii de către pacient

EGB-D evaluarea globală a bolii de către medic

FRAX – densitate minerală osoasă a colului femural

FV – fracturi vertebrale

GCS – glucocorticosteroizi

IL – interleukină

IMC – Institutul Mamei și Copilului

IOP – indice de osteoporoză

ISCD – Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică (International Society for Clinical Densitometry)

LES – lupus eritematos sistemic

MTX – metotrexat

NAD- numărul de articulații dureroase

NAT-numărul de articulații tumefiate

OC – osteocalcin

ODF – factor de diferențiere a osteoclastelor (osteoclast differentiation factor)
 OI – osteogeneză imperfectă
 OIG – osteoporoză indusă de glucocorticoizi
 OJI – osteoporoză juvenilă idiopatică
 OMS – Organizația Mondială a Sănătății
 OP – osteoporoză
 OPen – osteopenie
 P1NP – propeptidă N-terminală a procologenului de tip I (procollagen type 1 N-Terminal Propeptide)
 PBM – masă osoasă maximă (peak bone mass)
 PCR – proteina C reactivă
 PTH – hormon paratiroidian (parathyroid hormone)
 PYR – pyrilinks
 QUS – ultrasonografie cantitativă (quantitative ultrasound)
 RR – risc relativ
 STOPP – Osteoporoza indusă de glucocorticoizi în populația pediatrică (Steroid-induced Osteoporosis in the Pediatric Population)
 TNF – factor de necroză tumorală (tumor necrosis factor)
 UMB – unitate multicelulară de bază
 VDR – receptor de vitamină D (vitamin D receptor)

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale, cu tema „Studierea mineralizării osoase în artrita
juvenilă idiopatică”,
 322.01-Pediatric și neonatologie,
 a dnei Foca Silvia-Gabriela, absolventa doctoratului,

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

1. Cărți de specialitate

1.1. cărți de specialitate colective

- 1.1.1 REVENCO, N. ș.a. *Reumatologie Pediatrică*. Chișinău: Tipografia ”Reclama”, 2018, 276 p. ISBN 978-9975-58-147-9.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și Scopus

- 2.1.1. REVENCO, N. ș.a. Polyarthritis in pediatric inflammatory bowel disease – a case report. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2020, 4(55), pp. 710-715.
- 2.1.2. REVENCO, N. ș.a. Challenges of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 – a series of clinical cases. In: *Biomedical Research and Clinical Reviews*, 2020, 1(4), pp. 1-3. DOI:10.31579/2692-9406/027. ISSN 2690-4861. ISSN online 2692-9406.
- 2.1.3. REVENCO, N. ș.a. Kawasaki-Like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with SARS-Cov-2 Infection in Republic of Moldova – Case Reports. In: *Global Journal of Science Frontier Research: I Interdisciplinary*, 2021, 21(1), pp. 31-36. Online ISSN: 2249-4626. Print ISSN: 0975-5896. DOI 10.17406/GJSFR.
- 2.1.4. REVENCO, N. ș.a. SARS-COV-2/COVID19 Induce Kawasaki-Like Disease in Children Experience of Republic of Moldova: A Report of Five Cases. In: *Biomedical Research and Clinical Reviews*. 2021, 3(3), pp. 1-6. ISSN 2692-9406. **(IF 0,11)**
- 2.1.5. REVENCO, N. ș.a. The clinical and paraclinical efficacy of Tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2021, Volume 56, Supplement1, pp. 185-192. Online: ISSN 2558-815X

2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B

- 2.2.1. REVENCO, N. ș.a. Indicii de sugesivitate prognostică pentru evoluția artritei juvenile idiopatice. In: *Curierul Medical*. Chișinău, 2012, 3 (327), pp. 220-222. ISSN 1875-0666.
- 2.2.2. REVENCO, N.; CRACEA, A.; FOCA, S.; BOGONOVSCI, L. Particularitățile afectării sistemului musculoscheletal și indicii paraclinici în artrita juvenilă idiopatică. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2016, 1(69), pp.76-83. ISSN 1810-5289.
- 2.2.3. REVENCO, N. ș.a. Semnificația infecției cronice nazofaringiene în artropatia inflamatorie la copii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, 1(50), pp.126-131. ISSN 1857-0011.
- 2.2.4. CRACEA, A.; FOCA, S.; REVENCO, N. Eficiența clinică și paraclinică a tratamentului cu Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2017, 1(73), pp. 9-12. ISSN 1810-5289.
- 2.2.5. FOCA, S.; CRACEA, A.; REVENCO, N. Osteocalcina și deoxypyridinolina: markeri ai metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2017, 1(73), pp. 64-67. ISSN 1810-5289.
- 2.2.6. REVENCO, N. ș.a. Interrelațiile dintre granulomatoza cu poliangită, portajul stafilococului

aureus și infecțiile acute – caz clinic. In: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2019, 2(83), pp. 112-116. ISSN 1810-5289.

- 2.2.7. FOCA, S.; REVENCO, N. Evaluarea statutului metabolismului osos la copii cu maladii reumatice prin aprecierea 25-OH vitaminei D totale în ser. In: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2020, 4(89), pp. 25-32. ISSN 1810-5289.
- 2.2.8. REVENCO, N.; FOCA, S.; BALANUȚA, A.-M.; BUJOR, D.; ZIAEV, L.; TUREA, T. Particularitățile bolii Behcet la copii – prezentare de caz clinic. In: *Buletin de Perinatologie*. 2020, 4(89), pp. 81-84. ISSN 1810-5289.
- 2.2.9. REVENCO, N. ș.a. Tratatamentul cu preparatul Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică-eficiența clinică și paraclinică. In: *Buletin de Perinatologie*. 2021, 2(91), pp. 6-10. ISSN 1810-5289.
- 2.2.10. REVENCO, N.; FOCA, S.; CRACEA, A. Posibilitățile radiografiei convenționale în determinarea mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, 2(66), pp. 114-116. pISSN: 1729-8687 eISSN: 2587-3873.

- categoria C

- 2.2.11. REVENCO, N. ș.a. Tratatamentul biologic în artrita juvenilă idiopatică. In: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme ale sănătății mamei și copilului*. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol.V, pp. 233-238. ISSN 1857-1719.
- 2.2.12. REVENCO, N. ș.a. Condromatoza articulară la copii. In: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Problemele actuale ale sănătății mamei și copilului*. 2012, ediția a XIII-a, vol. V, 239-245. ISSN 1857-1719.

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 3.1.1. REVENCO, N.; CRACEA, A.; FOCA, S.; BOGONOVSKI, L. Eficacitatea clinică a tocilizumabului la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică. A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. In: *Volum de rezumate*. Iași, România, 2015, pp. 41-42. ISSN 2457-2764.
- 3.1.2. REVENCO, N.; FOCA, S.; CRACEA, A.; CHIRILOVA, V. Aplicarea metodei osteodensitometriei osoase în artrita juvenilă idiopatică. A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. In: *Volum de rezumate*. Iași, România, 2015, pp. 85-86. ISSN 2457-2764.
- 3.1.3. REVENCO, N. ș.a. Rezultatele implementării Registrului Național al maladiilor reumatice la copii în Republica Moldova. Al XII-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională. În: *Revista Societății Române de Chirurgie Pediatrică. Jurnalul Pediatriei. Volum de rezumate*. XVIII, suppl. 2. Timișoara, România, 2015, p. 88. ISSN 2360-4557.
- 3.1.4. REVENCO, N.; TARANET, I.; FOCA, S.; BOGONOVSKI, L. Variantele evolutive ale artritei juvenile idiopatice în baza registrului național al maladiilor reumatice la copii. În: *Revista Societății Române de Chirurgie Pediatrică. Jurnalul Pediatriei*. XVIII, suppl. 2. Volum de rezumate. Al XII-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională. Timișoara, România, 2015, p.121. ISSN 2360-4557.

- 3.1.5. FOCA, S.; CRACEA, A.; REVENCO, N. Aplicarea osteodensitometriei în artrita juvenilă idiopatică. Conferința Națională de Pediatrie: Urgențe în pediatrie. Boli cornice în pediatrie 2015. In: *Volum de prezentări, postere, rezumate*. București, România, 2015, p.141.
- 3.1.6. REVENCO, N. ș.a. Unclear origin of avascular necrosis. 55th Annual ESPE Meeting 2016. În: *Volum de rezumate*. Paris, Franța, 2016, p.197.
- 3.1.7. CRACEA, A.; FOCA, S.; REVENCO, N. Eficacitatea tratamentului cu Tocilizumab în artrita juvenilă idiopatică forma sistemică. A IV Conferință Națională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. In: *Volum de rezumate*. Cluj-Napoca, România, 20-22 aprilie 2017, p. 10. ISSN 2457-2764.
- 3.1.8. FOCA, S.; CRACEA, A.; REVENCO, N. Utilitatea clinică a markerilor metabolismului osos la copii cu artrita juvenilă idiopatică. A IV Conferință Națională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. In: *Volum de rezumate*. Cluj-Napoca, România, 20-22 aprilie 2017, pp. 11-12. ISSN 2457-2764.
- 3.1.9. REVENCO, N. ș.a. Imunizarea copiilor cu afecțiuni reumatologice. Conferința Națională cu participare internațională „Zilele Pediatrie Iașene” N.N. Trifan”, ediția a XXXI-a. In: *Volum de rezumate*. Iași, România, 3-6 octombrie 2018, p. 125. ISSN 2537-1401.
- 3.1.10. REVENCO, N.; FOCA, S.; CRACEA, A. Deoxipiridinolina: marker de resorbție osoasă în artrita juvenilă idiopatică. Conferința Națională cu participare internațională „Zilele Pediatrie Iașene” N.N. Trifan”, ediția a XXXI-a. In: *Volum de rezumate*. Iași, România, 3-6 octombrie 2018, p. 122. ISSN 2537-1401.

3.1.în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- 3.1.1. REVENCO, N.; CRACEA, A.; FOCA, S. Date preliminare ale eficacității clinice a tocilizumabului la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică. Conferința Națională cu participare Internațională „Actualități în Pediatrie” Zilele Pediatriei Moldave „MoldMEDIZIN & MoldDENT”. In: *Volum de rezumate*. Chisinau, 2014, pp. 32-33.

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale

- 3.2.1. FOCA, S.; REVENCO, N. Aprecierea pyrilinks-ului ca marker de resorbție osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică. În *Culegere de rezumate științifice ale studenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, Republica Moldova, 2016, p. 58
- 3.2.2. FOCA, S.; REVENCO, N. Evaluarea statutului metabolismului osos la copii cu maladii reumatice prin aprecierea 25-OH vitaminei D totale în ser. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. In: *Volum de rezumate*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 541.

4. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

4.1.Certificat de inovator

- 4.1.1. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implimentarea clinică a osteocalcinei ca indicator de formare osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 504 din 16.11.2022 acordat în conformitate cu art. 16 al Legii 138-XV din 10.08.2001.

- 4.1.2. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implementarea markerului biochimic pyrilinks ca indicator de resorbție osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 505 din 16.11.2022 acordat în conformitate cu art. 16 al Legii 138-XV din 10.08.2001.
- 4.1.3. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Osteodensitometria DEXA-metodă de determinare a densității mineralizării osoase la copii*. Nr. 506 din 16.11.2022 acordat în conformitate cu art. 16 al Legii 138-XV din 10.08.2001.
- 4.1.4. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implimentarea clinică a osteocalcinei ca indicator de formare osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 5912 din 31.05.2022 înregistrat de USMF „Nicolae Testemițanu”
- 4.1.5. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implementarea markerului biochimic pyrilinks ca indicator de resorbție osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 5913 din 31.05.2022 înregistrat de USMF „Nicolae Testemițanu”
- 4.1.6. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Osteodensitometria DEXA-metodă de determinare a densității mineralizării osoase la copii*. Nr. 5911 din 31.05.2022 înregistrat de USMF „Nicolae Testemițanu”

4.2. Acte de implementare

- 4.2.1. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Osteodensitometria DEXA-metodă de determinare a densității mineralizării osoase la copii*. Nr.33 din 13.06.2022
- 4.2.2. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implimentarea clinică a osteocalcinei ca indicator de formare osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr.34 din 13.06.2022
- 4.2.3. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implementarea markerului biochimic pyrilinks ca indicator de resorbție osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr.35 din 13.06.2022
- 4.2.4. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Osteodensitometria DEXA-metodă de determinare a densității mineralizării osoase la copii*. Nr.503 din 16.11.2022
- 4.2.5. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implimentarea clinică a osteocalcinei ca indicator de formare osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 504 din 13.11.2022
- 4.2.6. FOCA, S., REVENCO, N., TAGADIUC, O. *Implementarea markerului biochimic pyrilinks ca indicator de resorbție osoasă la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr.505 din 13.11.2022

ADNOTARE

Foca Silvia-Gabriela, „Studiarea mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023. Teza include 125 pagini de text de bază și constă din introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie din 245 titluri, 6 anexe. Teza este ilustrată cu 31 de tabele, 40 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 31 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: dereglarea mineralizării osoase, artrita juvenilă idiopatică, osteocalcina, pyrilinks, radiografie convențională, densitometrie osoasă cu raze X, densitometria ultrasonografică cu ultrasunet, Z-score BMD, osteopenie, osteoporoză.

Domeniu de studiu: pediatrie și neonatologie – 322.01.

Scopul lucrării: Cercetarea markerilor biochimici, imagistici de remodelare și resorbție osoasă, în vederea identificării modelelor de predicție a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.

Obiective: Studiul specificului determinantelor clinice a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică. Analiza markerilor de remodelare osoasă în artrita juvenilă idiopatică. Cercetarea modificărilor imagistice ale structurii osoase în artrita juvenilă idiopatică. Structurarea predictorilor dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică și elaborarea unui algoritm de optimizare a conduitei de diagnostic a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.

Noutatea științifică a lucrării: noutatea și originalitatea lucrării constau în efectuarea cercetării științifice axate pe stabilirea determinantelor și a factorilor predictivi ai dereglărilor metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu evidențierea unor particularități dependente de durata bolii, formele clinice și a tratamentului.

Semnificația teoretică: Prin evidențierea reperelor clinice, imagistice, și biochimice sunt aduse dovezi importante în apanajul conceptual de evoluție a dereglărilor mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică.

Valoarea aplicativă a lucrării. Determinarea semnelor și a simptomelor timpurii caracteristice dereglării mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică, în relație cu modificările biochimice și imagistice de debut este necesară pentru orientarea spre un diagnostic precoce al osteopeniei/osteoporozei la acești copii. Complexitatea problemei abordate va permite elaborarea și implementarea măsurilor profilactice orientate spre diminuarea expresiei dereglării mineralizării osoase la copii cu AJI. Rezultatele cercetării vor servi drept suport metodic și informațional pentru specialiști din domeniul reumatologiei pediatrice și a pediatriei în problema dereglărilor mineralizării osoase la copii cu maladii reumatice.

Implementarea rezultatelor: Datele obținute sunt aplicate în activitatea Clinicii de Reumatologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Фока Сильвия-Габриэла, „Исследование минерализации костной ткани при ювенильном идиопатическом артрите”, докторская диссертация по медицинским наукам, Кишинёв, 2023 г. Диссертация включает 125 страниц основного текста и состоит из введения, 6 глав, общих выводов, рекомендаций, библиографии из 245 наименований, 6 приложений. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 40 рисунками. Полученные результаты опубликованы в 31 научных статей.

Ключевые слова: нарушение минерализации костной ткани, ювенильный идиопатический артрит, остеокальцин, пирилинкс, конвенциональная рентгенография, рентгеновская денситометрия костей, ультразвуковая денситометрия, Z-критерий МПК.

Область исследования: педиатрия и неонатология – 322.01.

Цель работы: исследование биохимических маркеров костного ремоделирования и резорбции для выявления прогностических моделей деминерализации костной ткани при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА).

Задачи: изучение клинических и биохимических детерминант остеогенеза при ювенильном идиопатическом артрите; анализ и структурирование маркеров костной резорбции при ювенильном идиопатическом артрите; исследование визуализирующих изменений костной структуры при ювенильном идиопатическом артрите; оценка уровня 25-ОН-D в сыворотке крови детей с ювенильным идиопатическим артритом; структурирование предикторов нарушения регуляции минерализации костной ткани при ювенильном идиопатическом артрите.

Научная новизна работы. Новизна и оригинальность работы заключаются в проведении исследований, направленных на установление детерминант и прогностических факторов нарушений костного метаболизма у детей с ювенильным идиопатическим артритом, выделении некоторых особенностей в зависимости от длительности заболевания, клинической картины, формы течения и лечения.

Теоретическая значимость. Выделение клинических, инструментальных и биохимических показателей позволяет определить детерминанты эволюции нарушений минерализации костной ткани при ювенильном идиопатическом артрите.

Прикладная значимость. Определение ранних признаков и симптомов, характерных для нарушения минерализации костной ткани при ювенильном идиопатическом артрите в зависимости от биохимических и инструментальных изменений позволяет провести раннюю диагностику остеопении/остеопороза у данных детей. Комплексный подход к данной проблеме позволит разработать и реализовать профилактические мероприятия, направленные на снижение выраженности нарушений регуляции минерализации костной ткани при ЮИА. Результаты исследования послужат методической поддержкой для специалистов в области детской ревматологии и педиатрии в проблеме нарушений минерализации костной ткани у детей с ревматическими заболеваниями.

Внедрение результатов. Полученные результаты внедрены в деятельность Клиники детской ревматологии ПМСУ Института матери и ребенка (Кишинэу, Республика Молдова).

SUMMARY

Foca Silvia-Gabriela, „Study of bone mineralization in juvenile idiopathic arthritis”, doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2023. The thesis includes 125 pages of basic text and consists of introduction, 6 chapters, general conclusions, recommendations, bibliography of 245 titles, 6 appendices. The thesis is illustrated with 31 tables, 40 figures. The obtained results are published in 31 scientific papers.

Keywords: bone mineralization disorder, juvenile idiopathic arthritis, osteocalcin, pyrilinks, conventional radiography, X-ray bone densitometry, ultrasound densitometry, BMD Z-score, osteopenia, osteoporosis

Field of study: Pediatrics and neonatology – 322.01

The purpose of the study: Assessment of biochemical and imaging markers of bone remodeling and resorption, to identify predictive models of bone demineralization in juvenile idiopathic arthritis.

Objectives: Study of the specificity of the clinical and biochemical determinants of bone formation in juvenile idiopathic arthritis. Analysis and structuring of bone resorption markers in juvenile idiopathic arthritis. Appreciation of imaging changes of bone structure in juvenile idiopathic arthritis. Estimation of 25-OH-D serum level in children with juvenile idiopathic arthritis. Structuring predictors of bone mineralization dysregulation in juvenile idiopathic arthritis.

The scientific novelty of the study. The novelty and originality of this work consists in carrying out scientific research focused on the stability of determinants and predictive factors of bone metabolism disorders in children with juvenile idiopathic arthritis, highlighting some features conditioned by the duration of the disease, clinical forms and treatment.

Theoretical significance: By highlighting the clinical, imaging, and biochemical landmarks, important evidence is provided in the conceptual understanding of the evolution of mineralization disorders in children with juvenile idiopathic arthritis.

The applicative value of the study. Determining the early common signs and symptoms of the bone mineralization disorder in children with juvenile idiopathic arthritis, in relation to the initial biochemical and imaging changes, is necessary for the orientation towards an early diagnosis of osteopenia/osteoporosis in these children. The complex approach to this problem will allow the development and implementation of prophylactic measures aimed to reduce the expression of bone mineralization dysregulation in children with JIA. The results of the research will serve as methodical and informational support for specialists in the field of pediatric rheumatology and pediatric bone mineralization disorders.

Implementation of the results: The results are applied in the activity of the Paediatric Rheumatology Clinic of the PMSI Mother and Child Institute (Chisinau, Republic of Moldova).

FOCA Silvia-Gabriela

STUDIAREA MINERALIZĂRII OSOASE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

322.01-PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumat la teză de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar:....

Hârtie offset. Tipar offset.

Coli tipar

Formularul hârtiei 60x84 1/16

Tirajul 60 ex.

Comanda nr.

SRL.....

Chișinău, str.....