

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

Cu titlu de manuscris

CZU: 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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific

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

Consultant științific

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

Autor

Foca Silvia-Gabriela

Chișinău, 2023

© Foca Silvia-Gabriela, 2023

CUPRINS

ADNOTARE	5
LISTA TABELELOR ȘI A FIGURILOR	9
LISTA ABREVIERILOR.....	14
INTRODUCERE	16
1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI ACTUALE PRIVIND DEREGLĂRILE MINERALIZĂRII OSOASE LA COPII	21
1.1. Aspecte generale privind structura osoasă la copii.....	21
1.2. Cauzele osteoporozei la copii	23
1.3. Epidemiologia fracturilor și determinantele mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică (AJI)	25
1.4. Patogeneza dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.....	28
1.5. Manifestările clinico-imagistice ale dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică	33
1.6. Utilitatea markerilor biochimici ai mineralizării osoase	35
1.7. Rolul vitaminei D în formarea osoasă	41
1.8. Rolul examinării structurii osoase prin metoda absorbtimetriei cu raze X în artrita juvenilă idiopatică.....	44
2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE.....	48
2.1. Prezentare generală a studiului efectuat	48
2.2. Tehnici de investigare clinică și paraclinică	52
2.3. Metode de evaluare statistică a datelor obținute	58
3. STUDIUL PARAMETRILOR CLINICI ȘI DE LABORATOR AI DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	61
3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu	61
3.2. Rezultatele studiului spectrului manifestărilor clinice	69
3.3. Analiza alimentării și a activităților fizice	80
4. STUDIUL UNOR PARAMETRI PARACLINICI AI DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	83
4.1. Evaluarea nivelului de osteocalcin la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	83
4.2. Evaluarea resorbției osoase la copiii cu AJI prin determinarea titrului pirilinsului.....	85
4.3. Analiza metabolismului osos la copiii cu artrită juvenilă idiopatică prin determinarea valorilor serice ale 25-OH-vitaminei D	88
5. STUDIUL PARAMETRILOR IMAGISTICI AI DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	92

5.1.	Evaluarea statutului osos prin radiografie convențională.....	92
5.2.	Profilul parametrilor imagistici prin radiografie palmară la copiii cu AJI pe grupuri în funcție de tratament	95
5.3.	Rezultatele studiului parametrilor radiologici la copiii cu AJI pe grupuri în funcție de durata bolii.....	97
5.4.	Evaluarea modificărilor radiologice la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei	99
5.5.	Rezultatele aprecierii riscului de apariție a dereglărilor mineralizării osoase la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	102
5.6.	Concordanța parametrilor ultrasonografiei cantitative (QUS) și ai absorbtimetriei cu raze X (DXA) la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	104
5.7.	Rezultatele evaluării mineralizării osoase prin DXA la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	108
5.8.	Predictorii demineralizării osoase și algoritmul de optimizare a conduitei de diagnostic al demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică	109
6.	MINERALIZAREA OSOASĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ	113
6.1.	Aspecte ce rezultă din analiza factorilor alimentari și a manifestărilor clinice ale dereglării metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică	113
6.2.	Aspecte ce rezultă din analiza fracturilor la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, date retrospective	114
6.3.	Aspecte ce rezultă din analiza markerilor biochimici ai metabolismului osos la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	117
6.4.	Aspecte ce rezultă din analiza unor parametri imagistici la copii cu artrită juvenilă idiopatică	120
6.5.	Aspecte ce rezultă din analiza unor determinante imagistice privind ultrasonografia cantitativă (QUS) și absorbtimetria cu raze X (DXA) la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	123
	CONCLUZII GENERALE.....	126
	RECOMANDĂRI PRACTICE	127
	BIBLIOGRAFIE.....	128
	LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE	171
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	175
	CV AL AUTORULUI	176

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, artrită juvenilă idiopatică, osteocalcin, pyrilinks, radiografie convențională, densitometrie osoasă cu raze X, densitometrie ultrasonografică cu ultrasunet, scorul Z al DMO, 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 (AJI).

Obiective. Studiul specificului determinantelor clinice ale 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. Estimarea nivelului seric de 25-OH-D la copiii cu artrită idiopatică juvenilă. Structurarea predictorilor dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică și elaborarea unui algoritm de optimizare a conduitei de diagnostic al 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 copiii cu artrită juvenilă idiopatică, cu evidențierea unor particularități dependente de durata bolii, de formele clinice și de tratament.

Semnificația teoretică. Prin evidențierea reperelor clinice, imagistice și biochimice sunt aduse dovezi importante pentru înțelegerea conceptuală a evoluției dereglărilor mineralizării osoase la copii cu artrită juvenilă idiopatică.

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

Implementarea rezultatelor. Rezultatele obținute sunt implementate 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).

LISTA TABELELOR ȘI A FIGURILOR

Lista tabelelor

Tabelul 1.1. Factori cu impact asupra masei osoase	22
Tabelul 1.2. Markerii biochimici clasici ai metabolismului osos.....	36
Tabelul 1.3. Noi biomarkeri osoși potențiali.....	37
Tabelul 2.1. Caracteristica generală a subiecților din lotul general de studiu.....	50
Tabelul 3.1. Repartizarea copiilor conform vârstei și sexului.....	61
Tabelul 3.2. Structura subiecților după formele clinice ale AJI în funcție de vârsta medie, vârsta la debutul maladiei și durata medie a bolii.....	63
Tabelul 3.3. Repartizarea pe sexe a copiilor cu AJI cu durata bolii <24 de luni și >24 de luni....	66
Tabelul 3.4. Manifestările clinice ale dereglării mineralizării osoase în lotul general de cercetare.....	70
Tabelul 3.5. Ponderea fracturilor la copiii cu AJI.....	74
Tabelul 3.6. Caracteristica factorilor alimentari la copiii lotului general de studiu.....	79
Tabelul 3.7. Statutul factorilor alimentari la copiii cu AJI în funcție de tratament.....	80
Tabelul 3.8. Statutul factorilor alimentari la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei.....	80
Tabelul 4.1. Valorile medii ale OC în lotul general de studiu și în lotul de control.....	82
Tabelul 4.2. Titrul osteocalcinului la copiii cu AJI în funcție de formele clinice.....	83
Tabelul 4.3. Valorile medii ale osteocalcinului la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei și de tipul de tratament.....	83
Tabelul 4.4. Analiza comparativă a titrului pyrilinksului la copiii cu AJI și la cei din lotul de control în funcție de sex.....	85
Tabelul 4.5. Analiza comparativă a valorilor pyrilinksului la copiii cu AJI în funcție de forma clinică.....	85
Tabelul 4.6. Valorile pyrilinksului la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei și a tratamentului aplicat.....	86
Tabelul 4.7. Parametrii corelați cu valorile pyrilinksului	86

Tabelul 4.8. Durata tratamentului GCS la copiii cu diferite forme ale AJI	88
Tabelul 4.9. Ponderea valorilor medii ale 25-OH-vitaminei D totale la copii în funcție de maladia reumatică.....	89
Tabelul 4.10. Repartiția copiilor din loturile de studiu în funcție de intervalul de referință al 25-OH-vitaminei D totale	89
Tabelul 5.1. Estimarea riscului relativ al scorului Sharp la copiii cu AJI pe grupuri de tratament.....	102
Tabelul 5.2. Estimarea riscului relativ de pensări și eroziuni la copiii cu AJI pe grupuri de tratament.....	102
Tabelul 5.3. Analiza comparativă a valorilor scorului Z la copiii cu AJI în funcție de forma clinică, durata bolii și tratamentul aplicat.....	104
Tabelul 5.4. Distribuția copiilor cu AJI în funcție de formele clinice la examinarea prin QUS..	104
Tabelul 5.5. Distribuția copiilor cu AJI în funcție de durata bolii și tratamentul aplicat.....	105
Tabelul 5.6. Valorile medii ale scorului Z determinate prin DXA la copiii cu AJI distribuiți după forma clinică, durata bolii și tipul de tratament aplicat.....	107
Tabelul 5.7. Distribuția copiilor în funcție de formele clinice ale AJI la examinarea prin DXA.....	108
Tabelul 5.8. Distribuția copiilor cu AJI în funcție de durata maladiei și tipul de tratament la examinarea prin DXA.....	108
Tabelul 5.9. Factori predictivi pentru dereglarea mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.....	109

Lista figurilor

Figura 1.1. Mecanismul patogenic al osteoporozei glucocorticoid induse.....	32
Figura 2.1. Designul studiului.....	51
Figura 3.1. Distribuția copiilor din lotul general de studiu în funcție de forma evolutivă a AJI....	61
Figura 3.2. Repartizarea copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de vârsta medie la debutul bolii.....	61

Figura 3.3. Repartizarea copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de vârsta medie la debutul bolii.....	63
Figura 3.4. Repartizarea copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de durata bolii.....	64
Figura 3.5. Repartizarea copiilor cu durata bolii <24 de luni pe sexe în funcție de vârsta medie în momentul includerii în studiu.....	64
Figura 3.6. Repartizarea copiilor cu durata bolii <24 de luni pe sexe în funcție de vârsta la debutul bolii.....	65
Figura 3.7. Repartizarea copiilor cu durata bolii <24 de luni pe sexe în funcție de durata maladiei.....	66
Figura 3.8. Repartizarea copiilor pe sexe în funcție de durata bolii.....	66
Figura 3.9. Repartizarea copiilor cu tratament cu GCS pe sexe în funcție de vârsta medie.....	67
Figura 3.10. Repartizarea copiilor cu tratament cu GCS pe sexe în funcție de vârsta la debutul bolii.....	67
Figura 3.11. Repartizarea copiilor cu tratament cu GCS pe sexe în funcție de durata bolii.....	68
Figura 3.12. Analiza valorilor medii ale vârstei la debutul bolii și pe durata bolii pe sexe.....	69
Figura 3.13. Ponderea manifestărilor DMO la copiii cu AJI pe sexe.....	70
Figura 3.14. Manifestările clinice semnalate în DMO la copiii cu AJI în funcție de durata bolii.....	71
Figura 3.15. Repartizarea manifestărilor clinice ale DMO la copiii cu AJI în funcție de tipul de tratament.....	71
Figura 3.16. Repartizarea manifestărilor clinice ale DMO la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei.....	73
Figura 3.17. Localizarea fracturilor la copiii cu AJI pe sexe.....	75
Figura 3.18. Repartizarea fracturilor la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei.....	76
Figura 3.19. Distribuția fracturilor la copiii cu AJI în funcție de tratament.....	77
Figura 3.20. Repartizarea fracturilor la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei.....	78
Figura 4.1. Valorile medii ale osteocalcinului pe sexe (ng/mL).....	82

Figura 4.2. Valorile pyrilinksului în lotul general de studiu și în lotul de control.....	84
Figura 4.3. Curba ROC a modelului probabilității dereglării metabolismului osos conform valorilor pyrilinksului.....	87
Figura 4.4. Valorile medii ale 25-OH-vitaminei D totale în funcție de sex.....	88
Figura 5.1. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupe de vârstă.....	91
Figura 5.2. Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copiii cu AJI pe grupe de vârstă.....	93
Figura 5.3. Scorul indicelui de osteoporoză la copiii cu AJI pe grupe de vârstă.....	93
Figura 5.4. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupuri de tratament.....	94
Figura 5.5. Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copiii cu AJI pe grupuri de tratament.....	95
Figura 5.6. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupuri de tratament.....	96
Figura 5.7. Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copiii cu AJI pe grupuri de tratament.....	97
Figura 5.8. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic în funcție de forma clinică a bolii.....	98
Figura 5.9. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, regrupați în funcție de forma clinică a maladiei.....	99
Figura 5.10. Relevanța indicilor de lezare articulară la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei.....	100
Figura 5.11. Relevanța indicilor de lezare articulară la copiii cu AJI în funcție de gruparea loturilor după forma clinică a maladiei.....	101
Figura 5.12. Ponderea copiilor cu AJI cu scorul Z cu valori normale.....	105
Figura 5.13. Ponderea copiilor cu AJI cu scorul Z caracteristic osteopeniei.....	106
Figura 5.14. Ponderea copiilor cu AJI cu scorul Z caracteristic osteoporozei.....	106

Figura 5.15. Distribuția scorului factorilor predictivi în funcție de forma clinică a AJI.....	110
Figura 5.16. Algoritmul de diagnostic al dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.....	111

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 collagenului tip I
DAS28- indice de activitate al maladiei
DMARD = medicament antireumatic modificator al bolii (disease-modifying antirheumatic drug)
DMO – densitate minerală osoasă
DPD – deoxipiridinolină
DXA – absorbțimetrie 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)

INTRODUCERE

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

Osteoporoza la copii reprezintă și azi o noțiune controversată. Nu există o definiție comună pentru osteoporoză în pediatrie. Conform definiției date de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), osteoporoza este o boală sistemică a scheletului, caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea microarhitecturală 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 Pediatriei [3], a fost stabilit un consens privind definiția osteoporozei la copii. Astfel, un istoric de fracturi de compresie vertebrală și/sau o fractură pozitivă în antecedente, asociate cu o scădere a densității minerale osoase (DMO), sunt condiții necesare pentru a pune un diagnostic de osteoporoză la copil.

În anul 2019, această definiție a fost revăzută, stabilindu-se noi criterii:

- Sănătatea oaselor la copii și adolescenți trebuie evaluată pentru ca ei să poată beneficia de intervenții timpurii în cazul scăderii riscului unei fracturi semnificative clinic.
- Prezența unei sau mai multor fracturi vertebrale prin compresie este sugestivă pentru osteoporoză, în absența unei afecțiuni locale sau a traumatismului mecanic. La acești copii și adolescenți, suplimentar evaluării generale a sănătății oaselor se recomandă de efectuat aprecierea DMO.
- Diagnosticul de osteoporoză la copii și adolescenți 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 anamneză și un scor $Z \text{ DMO} \leq -2,0$. Istoricul semnificativ al fracturilor include unul dintre următoarele criterii: 1) două sau mai multe fracturi de os lung până la vârsta de 10 ani; 2) trei sau mai multe fracturi ale oaselor lungi la orice vârstă până la 19 ani. Un scor $Z \text{ DMO} > -2,0$ nu exclude posibilitatea fragilității scheletice și riscul crescut de fractură [3].

Osteopenia reprezintă o scădere a masei osoase în raport cu vârsta cronologică, manifestându-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 la copii nu este în prezent cunoscută și, prin urmare, nu este posibilă definirea unor praguri sub care apare un risc crescut de fractură, cu toate că există studii ce au examinat relația dintre densitatea osoasă și fracturi la copiii sănătoși [5]. Osteopenia este un termen care adesea se confundă cu osteoporoza. Osteopenia este definită ca o scădere a cantității de țesut osos, pe când osteoporoza reprezintă osteopenia asociată cu fragilitate 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 pentru Densitometrie Clinică, termenul „osteopenie” la copii trebuie să fie exclus din rapoartele osteodensitometriei (DXA). La copii este recomandată utilizarea termenului „masă minerală osoasă scăzută” sau „densitate minerală osoasă scăzută” pentru osteodensitometria pediatrică atunci când scorul Z DMO este mai mic sau egal cu -2,0 SD [6].

În Republica Moldova, studii care ar aborda dereglarea metabolismului osos la copiii cu maladii cronice nu au fost efectuate până în prezent. Tendința dezvoltării osteopeniei și a osteoporozei în populația pediatrică, cu evoluție progresivă în contextul maladiilor cronice, cu tendință spre invaliditate, 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, a unei serii stabilite de biomarkeri pentru diagnosticul timpuriu al dereglărilor mineralizării osoase la copii condiționează dificultatea depistării la timp a acestora și complică gestionarea terapeutică ulterioară. Din acest motiv, se impune necesitatea unui algoritm clar de predictorii clinici, biochimici și imagistici cu privire la diagnosticul dereglărilor mineralizării osoase de tip osteopenic/osteoporotic la copiii cu maladii cronice reumatice.

Scopul lucrării. Scopul urmărit a fost 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 ale 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. Estimarea nivelului seric de 25-OH-D la copiii cu artrită idiopatică juvenilă.
5. Structurarea predictorilor dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică și elaborarea unui algoritm de optimizare a conduitei de diagnostic al demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică.

Metodologia cercetării științifice. Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Departamentului *Pediatrie* al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova, la baza IMSP IMC, Clinica de reumatologie pediatrică. În studiu au fost incluși 84 de copii cu diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică confirmat, 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, examen clinic standardizat 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 (osteocalcinul, pyrilinksul, fosfataza alcalină, vitamina 25-OH-D totală), examinări imagistice (radiografie convențională, densitometrie osoasă cu ultrasunete, osteodensitometrie cu raze X). Copiii incluși în cercetare au fost analizați în funcție de: forma clinică a maladiei – sistemică, oligoarticulară, poliarticulară; durata bolii – <24 de luni, >24 de luni; tratamentul urmat – glucocorticosteroid, nonglucocorticosteroid. Lotul de control a inclus un număr de 27 de copii aparent sănătoși. În baza rezultatelor obținute, au fost formulate concluzii și elaborate recomandări practice. Prelucrarea statistică a datelor 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 copiii cu artrită juvenilă idiopatică, cu evidențierea unor particularități dependente de durata bolii, formele clinice și tratament.

Semnificația teoretică. Prin evidențierea reperelor clinice, imagistice și biochimice sunt aduse dovezi importante pentru înțelegerea conceptuală a evoluției dereglărilor mineralizării osoase la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.

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

Implementarea rezultatelor. rezultatele obținute sunt aplicate în activitatea Clinicii de reumatologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului din 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* (Chișinău, 2014); Conferința Națională cu Participare Internațională *Actualități în Pediatrie*, consacrată celor 70 de ani ai USMF *Nicolae Testemițanu* (Chișinău, 2015); Conferința a II-a Națională privind 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 a copiilor* (Chișinău, 2016); Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea USMF *Nicolae Testemițanu* (Chișinău, 2020); Conferința a III-a 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) Conferința a IV-a Națională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică (Cluj-Napoca, România, 2017).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului *Pediatrie* (proces-verbal nr. 9 din 15.03.2023), a Seminarului științific de profil 322. *Pediatrie*

(proces-verbal nr. 2 din 12.04.2023), a Senatului universitar (proces-verbal nr. 4 din 27.04.2023), IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în lucrări științifice (28 naționale, 25 internaționale, 1 monoautor), inclusiv articole (6 articole în reviste științifice de peste hotare, articole în reviste științifice naționale acreditate categoria B – 13, categoria C – 3) și 6 teze.

Cuvinte-cheie: dereglarea mineralizării osoase, artrită juvenilă idiopatică, osteocalcin, pyrilinks, radiografie convențională, densitometrie osoasă cu raze X, densitometrie ultrasonografică cu ultrasunet, scor Z DMO, osteopenie, osteoporoză

1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI ACTUALE PRIVIND DEREGLĂRILE MINERALIZĂRII OSOASE LA COPII

1.1. Aspecte generale privind structura osoasă la copii

Fragilitatea osoasă la vârsta a treia își are rădăcinile în copilărie, în perioada de creștere, și este determinată de o serie de factori determinanți ce pot afecta creșterea osoasă, cum ar fi bolile inflamatorii juvenile. Inflamația persistentă cu debut în copilărie, atunci când dezvoltarea sistemului osos și creșterea nu sunt încă finalizate, poate provoca o serie de complicații, cum ar fi: întârzierea creșterii, perturbarea metabolismului osos, ducând în cele din urmă la osteopenie sau osteoporoză, cu apariția fracturilor [4].

Osul este o structură vie, care conține cristale de hidroxiapatită (50-70%), o matrice de collagen (20-40%), apă (5-10%) și proteine noncolagene (<3%). Matricea devine mineralizată cu depozite de calciu și fosfat, care conferă rezistență structurii. Conținutul mineral osos (CMO) crește de 40 de ori de la naștere până la vârsta adultă, iar masa osoasă atinge vârful spre sfârșitul celei de a doua decade a vieții. La fete, vârful creșterii masei osoase se atinge în medie la vârsta de 12,5 ani, iar la băieți – la 14 ani. La vârsta de 18 ani, sunt acumulate aproximativ 90% din masa osoasă. Astfel, copilăria și adolescența sunt perioade critice pentru mineralizarea scheletului.

Vârsta maximă a vârfului de masă osoasă rămâne în urma vârstei vârfului vitezei staturale cu aproximativ 6-12 luni atât la băieți, cât și la fete [7]. Această discordanță între creșterea liniară și maximumul masei osoase poate determina o vulnerabilitate crescută a osului și poate explica, într-o oarecare măsură, rata înaltă a fracturilor antebrăului la băieții cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani și la fetele cu vârsta între 8 și 12 ani [8, 9]. După atingerea vârfului de masă osoasă, are loc o scădere lentă, dar progresivă a acesteia, astfel teoretic atingând pragul pentru riscul de fractură. Orice afecțiune care interferează cu maximumul de masă osoasă poate, prin urmare, să crească riscul de fractură mai târziu în viață.

Scheletul este o structură activă, în continuă remodelare, chiar și după ce creșterea liniară s-a finalizat. În timpul remodelării, formarea osului, mediată de osteoblaste, și resorbția osoasă, mediată de osteoclaste, au loc concomitent. Procesul de remodelare este reglat de citokinele locale, precum și de hormonii circulanți, cum ar fi hormonul paratiroidian (PTH), 1,25-dihidroxitamina D (1,25-OH₂-D), factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1) și calcitonina. La copiii mici, rata de remodelare osoasă corticală crește cu până la 50% pe an. Masa osoasă netă depinde de echilibrul dintre procesul de resorbție osoasă și de formare osoasă. Remodelarea osoasă are loc în

situsuri precise, numite *unități de remodelare osoasă*; astfel, după resorbția unei suprafețe mineralizate prin osteoclaste, osteoblastele sunt recrutate și secretă o nouă matrice osoasă, capabilă să umple treptat cavitatea de resorbție. Acest proces este mai intens la nivelul cortexului trabecular osos. Dacă procesul de formare osoasă depășește resorbția osoasă, așa cum are loc fiziologic în perioada copilăriei și adolescenței, masa osoasă netă crește [7].

Modelarea osului la copil și la adult este efectuată de unitatea multicelulară de bază (UMB), structură temporară cu durata de viață de 6-9 luni. Este o structură unică, formată dintr-un complex ce cuprinde: osteoclaste (durata de viață 2 săptămâni), osteocite, osteoblaste (durata de viață 3 luni), capilar central, fibre nervoase, țesut conjunctiv asociat. O UMB se măsoară prin volumul de os înlocuit, are o viteză de deplasare de 25 micrometri/zi, remodelând același situs în 2-5 ani. 10% din turnoverul întregului schelet se desfășoară în 12 luni [4].

Copiii diagnosticați cu maladii sistemice ale țesutului conjunctiv prezintă un risc înalt de a dezvolta în timp dereglări ale mineralizării osoase de tip osteopenic sau osteoporotic prin mecanisme primare sau secundare. Acestea din urmă includ: efectul negativ asupra metabolismului osos al citokinelor proinflamatorii, în special al factorului de necroză tumorală (TNF), un șir de interleukine (IL): IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 și factorul stimulator al coloniei granulo-macrofagale [3,10]; deficitul nutrițional de vitamină D și calciu, reducerea activității fizice, tratamentul agresiv cu remedii osteotoxice, precum glucocorticosteroizii (GCS) pe termen lung.

Comprehensivitatea remodelării osoase este indispensabilă pentru predicția răspunsului osos la influențele externe și interne [12]. Remodelarea osoasă este un proces fiziologic continuu, care vizează atât integritatea structurală a sistemului osos, cât și menținerea homeostaziei minerale [12]. Remodelarea osoasă interesează atât osul cortical, cât și osul spongios, reprezintă substratul celular și morfologic al turnoverului osos, având rolul de menținere a competenței biomecanice a scheletului. Turnoverul osos se referă la resorbția osoasă (sub acțiunea osteoclastelor) și formarea osoasă de novo (sub acțiunea osteoblastelor), ambele procese fiind coordonate funcțional de osteocite [13].

Apariția dereglării mineralizării osoase este determinată de o serie de factori, care pot fi divizați în factori *nemodificabili* și factori *modificabili* (tabelul 1.1) [14].

Tabelul.1.1. **Factori cu impact asupra masei osoase**

Factori nemodificabili • Genetici • Etnici • De sex (feminin/masculin)
Factori modificabili • Nutriționali: aportul de calciu, vitamină D, fosfor, proteine, băuturi carbogazoase etc. • Exerciții fizice și mod de viață • Vicii: abuz de cafea, alcool; fumatul • Masa corporală • Statusul hormonal

Totodată, osteoporoza la copii poate fi determinată de o anomalie genetică osoasă intrinsecă – *osteoporoza primară*, sau, mai probabil, printr-un mecanism secundar, determinat de prezența unei maladii cronice și/sau de tratamentul acesteia – *osteoporoza secundară*.

Maladiile inflamatorii cronice cum este artrita juvenilă idiopatică pot influența dezvoltarea osoasă. AJI este definită ca maladie inflamatorie cronică multisistemică, caracterizată prin semne clinice și paraclinice de inflamație articulară de genезă nedeterminată, cu o durată de cel puțin șase săptămâni și cu debut până la vârsta de 16 ani [15]. AJI este divizată în șapte subtipuri în baza caracteristicilor clinice: oligoartrită, poliartrită seropozitivă, poliartrită seronegativă, artrită psoriazică, artrită în asociere cu entezită, AJI cu debut sistemic și artrită nediferențiată. Oligoartrita și poliartrita seronegativă sunt formele de AJI cu cea mai mare proporție de pacienți [16].

1.2. Cauzele osteoporozei la copii

Osteoporoza (OP) primară este definită ca scădere a rezistenței osoase care predispune persoanele la fracturi de fragilitate, fiind cauza comună la copii a unei sau a altei forme de osteogeneză imperfectă (OI). OI este caracterizată de anomalii ale compoziției matricii osoase, determinate de sinteza defectuoasă a colagenului de tip I. OI a fost clasificată pentru prima dată de D. Sillence în anul 1979, în funcție de caracteristicile fenotipice ale maladii, descriind patru forme ale osteogenezei imperfecte. Tipul II OI este letal în perioada perinatală. Tipul III este o formă severă a bolii, cu deformări osoase evidente și cu reducere pronunțată a densității minerale

osoase. Tipurile I și IV ale OI, deși sunt mai ușoare ca formă și mai greu de recunoscut, trebuie să fie luate în considerare în diagnosticul diferențial la copiii cu multiple fracturi. În timp, cercetările în domeniu au identificat forme suplimentare ale OI în baza unor combinații fenotipice și a caracteristicilor histologice osoase [5].

Un alt exemplu de osteoporoză primară este osteoporoza juvenilă idiopatică (OJI), care este o condiție rară, cu o incidență estimată la 1:100.000, caracterizată prin dereglarea generalizată a remodelării țesutului osos, manifestată clinic prin dureri intense de spate, dificultăți de mers și fracturi de compresie vertebrală, cu debut în perioada de pubertate timpurie. Cauza exactă nu este clară, deși histologia osoasă atestă dovezi de reducere a formării osoase, pe fundal de resorbție osoasă normală, însoțită de scăderea DMO, bilanț negativ al calciului, scăderea concentrației sangvine a 1,25-OH²-D₃, creșterea activității fosfatazei alcaline și a excreției urinare a hidroxiprolinei. Au fost descrise cazuri de remisiune spontană a maladiei la unii pacienți cu OJI, în timp ce alții rămân cu handicap grav prin pierderea capacității de a merge pe jos [17].

Sindromul osteoporoză-pseudogliom este un alt exemplu de osteoporoză primară, fiind o maladie extrem de rară, în care există o combinație de osteoporoză și orbire congenitală, determinată de eșecul vascularizării retinei periferice [5].

Osteoporozele secundare sunt condiționate de afecțiunea primară, de medicația cronică sau de ambii factori. Cauzele OP secundare sunt multiple, cele mai relevante fiind afecțiunile neuromusculare (paralizia cerebrală, distrofia musculară Duchenne, sindromul Rett, miopatii diverse), maladiile hematologice (leucemia, hemofilia, talasemia), bolile sistemice autoimune (lupusul eritematos sistemic, AII, dermatomiozita juvenilă, sclerodermia sistemică), afecțiunile pulmonare (fibroza chistică), maladiile gastrointestinale cronice (boala celiacă, maladiile cronice intestinale sau hepatice, alergia la proteina laptelui de vaci), afecțiunile endocrine (diabetul zaharat, pubertatea întârziată, hipogonadismul, sindromul Turner, sindromul Klinefelter, deficitul hormonului de creștere, acromegalia, hipertiroidismul, hiperprolactinemia, sindromul Cushing, insuficiența adrenală, hiperparatiroidismul, dereglările metabolismului vitaminei D), maladiile renale (sindromul nefrotic, boala cronică renală), afecțiunile psihice (anorexia nervoasă), erorile înnăscute de metabolism (maladia de stocare a glicogenului, galactozemia, maladia Gaucher) și o serie de factori iatrogeni (glucocorticoizii sistemici, ciclosporina, metotrexatul, heparina, anticonvulsivantele, radioterapia) [18].

1.3. Epidemiologia fracturilor și determinantele mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică (AJI)

Dereglarea mineralizării osoase la copii a trezit un mare interes în practica cotidiană a pediatriei în ultimul deceniu la nivel mondial. Datele epidemiologice ale unor serii de studii efectuate până acum denotă că, la copiii cu maladii reumatice, a fost raportată o rată de prevalență a fracturilor vertebrale de la 10% la 30% [19-22], cu o incidență de 6% a fracturilor vertebrale în termenul de 12 luni de la inițierea tratamentului îndelungat cu glucocorticoizi [23]. O serie de studii au documentat reducerea masei osoase la copiii cu maladii reumatice [21, 24-28]. Aceste scăderi ale masei osoase pot crește riscul de fracturi în perioada copilăriei și, eventual, mai târziu la vârsta adultă, ca urmare a acumulării suboptime a maximului de masă osoasă [25, 26]. Dovezi certe de fragilitate osoasă la copiii cu boli reumatice sunt furnizate de studii care documentează fracturile vertebrale și ale extremităților [19-22, 28, 29].

Cercetările epidemiologice atestă o creștere alarmantă a fracturilor cauzate de traumatisme minime la copii. S. Kholsa și colab. comunică o continuă creștere, timp de 30 de ani, a incidenței fracturilor antebrăului la copiii din Statele Unite ale Americii. În Suedia, pe parcursul anilor 1950–1979, numărul fracturilor la copii (0–16 ani) s-a dublat, iar în Marea Britanie se înregistrează cca 1331 de fracturi pe an la 100.000 de copii, predominând fracturile antebrăului (30%) [30].

În Republica Moldova, nu sunt suficiente date statistice privind epidemiologia fracturilor pediatrice, în special lipsesc date referitoare la studii sistematice cu o privire generală asupra patternului fracturilor la copii și adolescenți. Nu există cercetări naționale ale dereglării mineralizării osoase la copii, în special la cei cu maladii reumatice cronice. Problema osteoporozei (OP) și a osteopeniei (OPen) la copii a fost abordată de O. Tagadiuc (2008), care susține că este evidentă necesitatea de a preciza rolul factorilor genetici, constituționali, socioeconomici, precum și al diferitelor maladii ce afectează țesutul osos în etapele inițiale ale vieții, în condițiile specifice Republicii Moldova, pentru a facilita diagnosticul timpuriu, a îmbunătăți rezultatele curative și a aplica măsuri de prevenire a afecțiunilor cu atingere a țesutului osos. Numai pe parcursul anilor 2001-2003 s-a înregistrat o creștere a numărului fracturilor membrelor superioare la copii cu 32%, ale membrelor inferioare – cu 70%, ale vertebrelor, trunchiului și craniului – cu 50%, iar în 2004, numărul total de fracturi la copii (0–17 ani) s-a majorat de la 4209 până la 4796 (14%) la 100.000 de pacienți [17].

Din 1993 până în 2006, în Malmö (Suedia), incidența fracturilor a scăzut la fete, dar nu și la băieți. De asemenea, datele din Elveția și Norvegia privind fracturile oaselor lungi la copii și adolescenți au arătat diferențe în distribuția fracturilor pe sexe și vârstă. Un studiu retrospectiv realizat de Rennie și colab. în Edinburgh, în 2000, a arătat o incidență anuală de 20,2 fracturi la 1000 de copii. Locurile fracturilor pediatrice au variat, de asemenea, în funcție de țară și regiune [31]. Un studiu recent, efectuat în India, a raportat că fracturile de cot sunt cele mai frecvente tipuri de fracturi pediatrice, ceea ce a fost similar cu rezultatele unui studiu realizat în Hong Kong, China [5].

Diversele studii din literatura de specialitate oferă puține date cu privire la costurile tratamentului AJI și al complicațiilor provocate de dereglarea mineralizării osoase și/sau fragilitatea oaselor. Studiul efectuat de J. Thornton în Marea Britanie a stabilit că, în primele 12 luni după diagnosticare, copiii cu toate subtipurile de boală AJI prezintă un consum mare de servicii medicale, dar în cantități foarte variabile. Astfel, din totalul de 457 de copii incluși în studiu, 297 s-au prezentat la un interval de 12 luni la vizite follow-up. Costul total anual mediu per copil în primul an din momentul stabilirii diagnosticului a constituit 1649 lire sterline (abaterea standard ± 1093 lire sterline). Componenta cu cel mai mare cost a fost reprezentată de medicii pediatri-reumatologi [33].

Un studiu realizat în anul 2010 a avut ca scop aprecierea eficacității suplimentelor de calciu, vitamină D și minerale în corecția densității osoase la pacienții cu fibroză chistică (prof. univ. Sv. Șciuca ș.a.) [35]. La adulți, osteoporoza a fost abordată sub aspectul particularităților de diagnostic clinic și paraclinic, posibilităților de diagnostic radioimagic și prevenție (prof. univ. L. Groppa ș.a.) [34, 35].

Studierea unor particularități ale osteoporozei secundare a fost realizată în contextul maladiilor cronice, cum ar fi sclerodermia sistemică (Sv. Agachi ș.a.) [37], gușa toxică difuză (I. Andronic) [38], diabetul zaharat (L. Chișlari ș.a.) [39]. Osteoporoza idiopatică la adulți a fost analizată din punct de vedere medico-biologic, clinic, terapeutic [41] și sub aspect de consecință a nutriției inadecvate, cu aspecte medico-biologice și de profilaxie [40] în cadrul a două concepte de sinteză în anii 2013-2014. Scorul FRAX este un instrument elaborat pentru a evalua riscul de fractură al pacienților. Se bazează pe modele individuale, care integrează riscurile asociate cu factorii clinici de risc, precum și cu densitatea minerală osoasă (DMO) la nivelul colului femural. Riscul fracturilor vertebrale prin aprecierea scorului FRAX a fost evaluat într-un studiu ce a inclus femei aflate în perioada de menopauză, constatându-se că scorul FRAX a prezentat o corelare certă

cu schimbările din vertebre, confirmate prin examen radiologic, și poate servi ca indicator al necesității examinării suplimentare prin absorbtimetrie duală cu raze X și inițierii tratamentului antiresorbtiv, iar fractura radiusului după vârsta de 40 de ani, anamneza ereditară de fracturi osteoporotice și un indice al masei corporale scăzut pot servi drept indicatori pentru managementul mai minuțios al pacientului [42].

Studii cu impact relevant în domeniul abordat prezintă analiza modificărilor conținutului de ARN în osteoporoza experimentală primară și secundară în dinamică la intervale de timp și sub influența biopreparatelor de origine algală, unde s-a dovedit că și conținutul de ARN s-a redus veridic în toate perioadele osteoporozei experimentale. În urma investigațiilor efectuate s-a depistat efectul osteoregenerativ al preparatelor cercetate, ceea ce se manifestă prin creșterea conținutului de ARN [43]; dinamica unor indici ai metabolismului glicoproteic în osteoporoza primară și secundară și sub influența unor bioremedii de origine algală [44, 45]. Studiul privind dinamica markerilor remodelării osoase în osteoporoza primară și cea secundară și influența bioremediilor de origine algală a stabilit că, în osteoporoza primară cauzată de ovariectomie, se constată o reducere semnificativă a proceselor de remodelare osoasă, în perioada de trei luni de proces patologic, manifestată prin diminuarea activității fosfatazei alcaline termolabile, a fosfatazei acide tartrat-rezistente și pirofosfatazei anorganice osoase, iar în osteoporoza secundară indusă de prednisolon are loc estomparea proceselor de formare osoasă, în decursul primelor trei luni, mai exprimată la 1,5 luni de la debutul procesului patologic, fiind determinată de scăderea nivelului de markeri ai remodelării osoase, și o tendință de restabilire a acestor procese la șase luni de la debutul maladiei. Rezultatele studiului indică o intensitate diferită a proceselor de remodelare, în funcție de stadiul de evoluție a procesului patologic. Astfel, etapele inițiale se caracterizează printr-o rată medie a remodelării; la trei luni de osteoporoză procesele au o intensitate sporită, iar în etapa târzie se atestă epuizarea ambelor mecanisme de remodelare osoasă [45].

Nivelul vitaminei D la femeile în postmenopauză cu masa osoasă normală, cu osteopenie și osteoporoză din Republica Moldova a fost un studiu realizat în anul 2010-2011, care a determinat o deficiență și o insuficiență semnificativă a 1,25-OH₂-vitaminei D în grupul de femei aflate în perioada de postmenopauză – 72,7%, constatând că evaluarea 1,25-OH₂-D ar putea juca un rol important în prevenirea și tratamentul reușit al osteoporozei în țara noastră [46].

1.4. Patogeneza dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică

Conceptul de „osteoinmunologie” se bazează pe cunoașterea tot mai adâncă a legăturilor dintre sistemul imunitar și os, ce împărtășesc multe molecule de reglementare, inclusiv citokine, proteine de semnalizare, receptori și factori de transcriere. Interesul pentru acest subiect a apărut din observarea pierderii osoase crescute mediate de osteoclast în bolile inflamatorii. Patogeneza dereglărilor metabolismului osos la pacienții cu maladii reumatice este multifactorială și implică activarea excesivă a osteoclastogenezei și reducerea formării osoase. Studii mai vechi în domeniu au demonstrat că reducerea activității fizice, insuficiența nutrițională, creșterea citokinelor și tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi și metotrexat (MTX) afectează maturarea scheletică [48,49]. Pentru a examina minuțios mecanismele fiziopatologice responsabile de pierderea osoasă și a cartilajului, este necesar a se stabili dacă distrugerea acestor matrici este mediată de aceleași tipuri de celule ce remodelează aceste țesuturi în condiții fiziologice. Totodată, este esențial a se cunoaște dacă pierderea osului și a cartilajului este rezultatul deteriorării sintezei componentelor matricii extracelulare sau este legată de sporirea ratei de distrucție a acestora. Dezvoltarea testelor biochimice în timp pentru cuantificarea indicilor cantitativi ai remodelării osoase și a cartilajului, precum și disponibilitatea tehnicilor imagistice îmbunătățite pentru evaluarea pierderii osoase și cartilaginoase au oferit noi perspective asupra acestor evenimente patologice.

Dintre toate artritele inflamatorii la copii, AJI reprezintă un model excelent pentru obținerea informațiilor despre efectele locale și sistemice ale inflamației articulare asupra țesutului osos. AJI se caracterizează prin prezența sinovitei inflamatorii și distrugerea cartilajului și a țesutului osos, acestea evoluând în mai multe etape: pierderea osoasă periarticulară adiacentă articulațiilor inflamate, eroziuni osoase și osteoporoză sistemică ce implică scheletul axial și apendicular. Deși aceste trei forme de pierdere osoasă au mai multe caracteristici comune, o analiză minuțioasă histomorfometrică și histopatologică a țesutului osos din diferite locuri ale scheletului, precum și utilizarea markerilor serici și urinari de remodelare și resorbție osoasă, oferă dovezi convingătoare că în patogeneza lor sunt implicate diferite mecanisme.

De-a lungul vieții, scheletul uman se află într-o stare dinamică de remodelare, timp în care pachete discrete de os, numite de către Frost [50] și Parfitt [51] *unități de remodelare osoasă* sau *unități multicelulare de bază*, sunt resorbite, formându-se os nou care înlocuiește matricea resorbită. În osul trabecular, fiecare ciclu de remodelare (estimat cu o durată între 3 și 4 luni) este inițiat pe suprafața osoasă aflată în repaus, prin recrutarea precursorilor de osteoclaste, care sunt celule descendente ale monocitelor/macrofagelor. Aceste celule precursorare se diferențiază

ulterior în osteoclaste active ale resorbției osoase. După încetarea ciclului de resorbție, suprafața osoasă este căptușită de osteoblaste, care sintetizează noua matrice osoasă care, fiind nemineralizată, este supusă mineralizării.

În condiții fiziologice, activitatea osteoclastelor și a osteoblastelor este strict controlată, astfel încât, cu fiecare ciclu de remodelare, cantitatea de os îndepărtată este înlocuită cu exactitate. Acest proces oferă un mecanism pentru repararea microdeteriorării locale a scheletului și permite adaptarea la schimbarea factorilor biomecanici. Cunoașterea și înțelegerea mecanismelor patologice de pierdere a țesutului osos au importanță nu doar pentru obținerea de informații referitoare la aceste mecanisme, ci și pentru dezvoltarea unor strategii specifice și eficiente de prevenire a pierderii osoase în AJI [52].

Pierderea osoasă în focar în AJI. Studii importante ce au furnizat informații referitoare la pierderea osoasă în focar au fost efectuate de M. Bromley, K.M. Hummel, E.M. Gravallese ș.a., care sugerează că țesutul sinovial în maladiile reumatice este bogat în celule – descendente ale monocitelor/macrofagelor, care prin stimuli corespunzători pot induce diferențierea lor în preosteoclaste și, în cele din urmă, în osteoclaste complet funcționale [53-57]. Totodată, o serie de studii [58-62] au determinat că țesutul sinovial este o sursă bogată de citokine și mediatori inflamatori, care au capacitatea de a induce recrutarea, diferențierea și activarea osteoclastelor. Din acestea fac parte: interleukina IL 1 α , IL 1 β , factorul de necroză tumorală (TNF), factorul de stimulare a coloniilor de macrofage, IL 6, IL 11 și derivatul celulelor T din citokine – IL 17.

Un studiu efectuat în Japonia de T. Suda și colab. [61] a determinat un parametru cu potențial regulator al diferențierii osoase: factorul de diferențiere al osteoclastelor (ODF). Ipoteza că ODF joacă un rol important în resorbția osoasă patologică în artritele inflamatorii este susținută de studiile lui Kong și colab. [62], care au demonstrat că tratamentul cu osteoprotegerină, receptorul solubil pentru ODF, previne eroziunile osoase.

Confirmarea faptului că eroziunile osoase focale în artritele din maladiile reumatice sunt generate, cel puțin parțial, de celulele care exprimă un fenotip osteoclast sugerează că agenții ce afectează recrutarea, diferențierea sau activitatea osteoclastelor ar fi ținte raționale pentru prevenirea acestei forme de pierdere osoasă [63-66].

Osteopenia periarticulară. Al doilea tip de pierdere osoasă constatat la pacienții cu maladii reumatice este osteopenia periarticulară asociată articulațiilor inflamate. Examenul histologic al acestui țesut osos relevă prezența în spațiul medular a agregatelor locale de celule

inflamatorii, inclusiv macrofage și limfocite. Aceste constatări determină o concordanță între creșterea remodelării osoase și creșterea netă a resorbției osoase [67, 68].

Deși limitarea mobilității articulare sau imobilizarea ca răspuns la inflamația sinovială adiacentă condiționează pierderea osoasă juxtaarticulară, aceste modificări ar putea reflecta răspunsul local din spațiul medular la produsele proinflamatoare eliberate de țesuturile sinoviale adiacente. Osteoclastele fiind celule responsabile pentru resorbția osoasă în pierderea osoasă periarticulară, absența interacțiunii directe sinoviale cu suprafețele osoase arată că diferite interacțiuni celulare sunt implicate în recrutarea și activarea celulelor responsabile de resorbția osoasă.

Osteopenia axială și apendiculară. Al treilea tip de pierdere osoasă specifică artritei juvenile este osteopenia generalizată axială și apendiculară, care a fost determinată utilizând diverse tehnici de evaluare a masei scheletice [69,70]. Există dovezi convingătoare că reducerea masei osoase este asociată cu un risc crescut de fractură de șold sau fractură vertebrală [70-73].

Pentru determinarea mecanismelor responsabile de degradarea osoasă generalizată la copiii cu AJI, au fost folosite diverse abordări paraclinice. H. Kroger și R.W.E. Mellish, prin analiza histomorfometrică a biopsiei osoase, au determinat că, în absența utilizării terapiei cu GCS, pierderea osoasă generalizată în maladiile reumatice este determinată de diminuarea procesului de formare osoasă și mai puțin de creșterea resorbției osoase [74,75]. Totodată, analiza markerilor biochimici ai turnoverului osos, precum piridinolina și deoxipiridinolina, pentru cuantificarea procesului de resorbție osoasă a determinat că pierderea osoasă sistemică în maladiile reumatice este determinată, în primul rând, de creșterea ratei de resorbție osoasă. În plus, la excreția ambilor markeri urinari aceștia au fost determinați în cantități semnificativ crescute la pacienții cu activitate înaltă a bolii și cu o rată înaltă de pierdere osoasă. Discrepanța dintre datele histomorfometrice și studiile markerilor biochimici ar putea fi strâns legată de durata și de gradul de activitate a bolii. Astfel, importanța activității bolii asupra remodelării osoase a fost oglindită în studiile efectuate de Gough și colab., care au pus în evidență faptul că markerii biochimici urinari ai turnoverului osos s-au corelat cu nivelurile proteinei C reactive [76-77]. Indicii de formare osoasă, evaluați prin aprecierea nivelurilor de fosfatază alcalină serică și propeptide carboxiterminale, nu au fost suprimați în mod semnificativ, sugerând că suprimarea formării osoase a fost marginală, și nu un factor dominant care a condus la o pierdere osoasă accelerată la pacienții cu boală activă [77, 78].

Glucocorticosteroizii și metabolismul osos la copii. Glucocorticosteroizii reprezintă un factor de risc cu impact major asupra fragilității osoase la copiii cu maladii cronice, în special prin efectele majore asupra metabolismului osos. În pofida efectelor secundare metabolice și musculoscheletice grave, terapia cu corticosteroizi este frecvent utilizată în tratamentul maladiilor cronice inflamatorii. Aceste efecte secundare sunt deosebit de dramatice în AJI, în care integritatea osului și creșterea oaselor lungi deja sunt compromise [89]. Scăderea masei osoase la copiii cu maladii reumatice este determinată de procesul cronic inflamator și farmacoterapia osteotoxică de lungă durată. Inhibarea procesului de formare osoasă este mecanismul principal prin care GCS afectează țesutul osos. Weinstein și colab. au stabilit că dozele moderate de GCS limitează atât proliferarea, cât și maturarea celulelor progenitoare ale osteoblastelor (osteoblastogeneza) și scurtează timpul de supraviețuire a osteoblastelor prin inducerea apoptozei [1,46]. Totodată, terapia cu GCS poate afecta excreția mai multor citokine și factori de stimulare a creșterii, inclusiv: IL-6, IL-11 [1,46], factorii de creștere insulini I și II [2,46] și proteinele ce leagă factorul de creștere asemănător insulinei [3,46]. În consecință, sinteza colagenului de tip I și de osteocalcin este afectată, se produce mai puțin osteoid (porțiune nemineralizată a matricii osoase). Un alt studiu a stabilit că GCS cresc expresia de collagenază-3 (matrice metalopeptidază 13) și astfel exacerbează deficitul osteoid [4, 46]. Printr-un alt mecanism, GCS suprimă expresia genei pentru osteoprotegerină (OPG), intensificând astfel osteoclastogeneza și descompunerea țesutului osos [5]. Inducerea apoptozei în osteocite, provocată de GCS, poate provoca osteonecroză aseptică [6].

Osteoporoza indusă de glucocorticoizi (OGI) este cea mai frecventă formă de osteoporoză secundară, constituind circa 25% din toate cazurile de OP cu risc de fracturi vertebrale [80, 81]. Utilizarea a 5 mg de prednisolon pe zi timp de mai mult de trei luni duce la o creștere de 50% a riscului de fractură osoasă [82]. Mecanismul patogenic al osteoporozei provocate de tratamentul cu glucocorticosteroid este redat în figura 1.1.

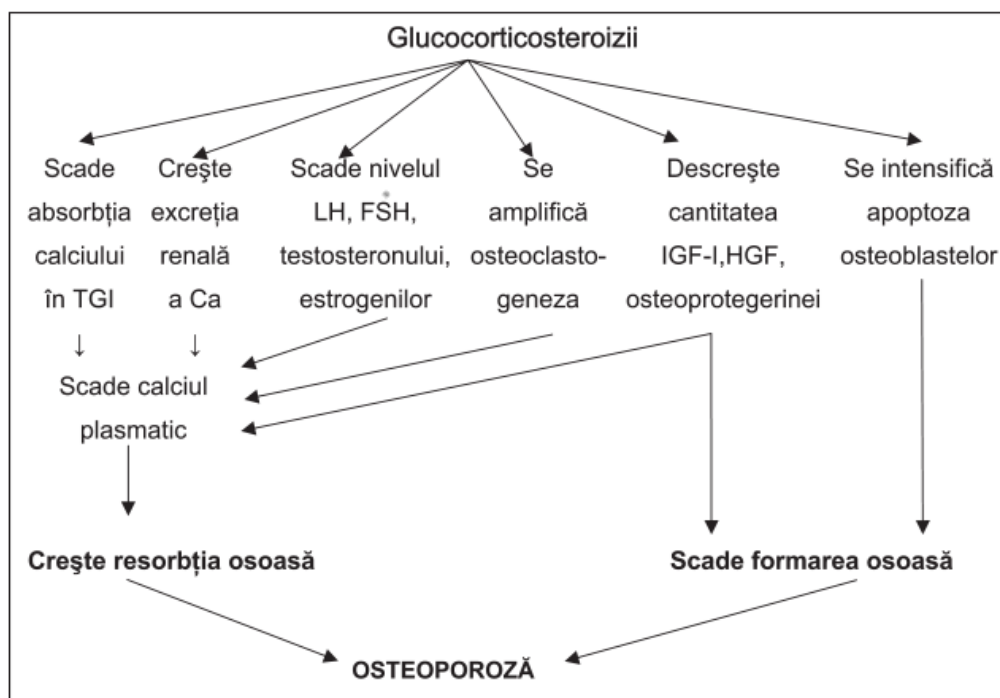


Figura 1.1. **Mecanismul patogenic al osteoporozei induse de glucocorticoid** [4]

Studiul de cohortă observațional multicentric *Osteoporoza indusă de glucocorticoizi în populația pediatrică* (STOPP), cu durata de șase ani, desfășurat de Consorțiul Canadian a stabilit o serie de principii clinico-biologice cheie în osteoporoza indusă de GCS la copii, fapt de o importanță majoră, deoarece o mare parte din ghidurile și recomandările privind OP indusă de GCS (OIG) vizează populația adultă și, prin urmare, nu recunosc principiile strategice pediatrice specifice de monitorizare, diagnostic și tratament [83,84]. Studiul *STOPP* a demonstrat că fracturile vertebrale reprezintă un criteriu clinic distinctiv în OIG la copii, care debutează devreme în tratamentul cu GCS și frecvent este asimptomatică. Totodată, unii copii au o abilitate unică mediată de creștere, de refacere spontană a corpului vertebral în urma fracturilor vertebrale, aceasta din urmă fiind un indice important de recuperare, deoarece remodelarea spontană a corpului vertebral poate exclude necesitatea aplicării tratamentului.

Un studiu la nivel molecular, efectuat mai recent de K. Hartmann, a cercetat în detaliu efectele GCS [85]. Astfel, efectele adverse ale medicației cu GCS sunt grupate în *directe* și *indirecte*, ambele având un impact negativ asupra creșterii și dezvoltării scheletice la copii, determinând: intensificarea apoptozei, perturbarea metabolismului mineral prin diminuarea absorbției intestinale și a reabsorbției renale de calciu, intensificarea resorbției osoase în osteoclaste și diminuarea formării osoase etc. [85]. Conform teoriei mecanostatice, dezvoltarea

osoasă se desfășoară prin două provocări mecanice în perioada copilăriei: creșterea forței musculare și creșterea osului în lungime [84, 86]. Acestea din urmă formează tulpina tisulară, care este monitorizată de sistemul osteocitar. GCS interferează cu aceste mecanisme și are efecte negative directe asupra plăcii de creștere a condrocitelor și asupra celor trei linii celulare osoase: osteocitele, responsabile de detectarea încordării țesutului osos; osteoclastele, responsabile de resorbția osului deteriorat la locul deformării osoase; osteoblastele, responsabile pentru repararea osului la locul deformării țesutului osos prin depunerea de os nou [86].

Impactul nociv al GCS asupra rezistenței osoase în copilărie nu este surprinzător, deoarece GCS perturbă numeroase fațete ale modelului mecanostatului. Inițial, GCS are impact negativ profund asupra plăcii de creștere prin inducerea apoptozei condrocitelor, și mai puțin prin interferarea secreției hormonului de creștere hipotalamo-hipofizar. GCS cauzează resorbție osoasă excesivă prin intensificarea apoptozei osteoblastelor/osteocitelor și prelungirea supraviețuirii osteoclastelor. În general, niciuna din seria de celule osoase nu este protejată de efectul osteotoxic al terapiei cu GCS. Astfel, efectele combinate ale reducerii formării osoase trabeculare, asociate cu creșterea resorbției endocorticale, au ca rezultat nu doar reducerea densității minerale osoase, ci și alterarea microarhitecturii osoase, cu predilecție la nivelul coloanei vertebrale [84].

1.5. Manifestările clinico-imagistice ale dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică

În ultimele două decenii, o serie importantă de studii clinice au emis definiții, criterii de diagnostic și metode de monitorizare a osteoporozei la copiii cu diverse maladii cronice. În funcție de tratamentul de durată la care este supusă această categorie de copii, clinica manifestărilor dereglărilor mineralizării osoase este diversă: dureri la nivelul coloanei vertebrale, deformări vertebrale permanente, fracturi vertebrale [87-89]. În populația pediatrică, fracturile sunt frecvent întâlnite, 50% din copii suferind cel puțin o fractură [90, 91], și aproximativ un sfert din copii prezentând fracturi recurente [92].

Printre cele mai semnificative constatări rezultate din studiul canadian STOPP a fost aceea că fracturile vertebrale sunt semnătura clinică a OP induse de GCS la copii, subliniind vulnerabilitatea coloanei vertebrale bogate în trabeculare la efectele adverse ale GCS. Arătând că fracturile vertebrale se asociază cu factori relevanți din punct de vedere biologic, cum ar fi scorul Z la nivel lombar, durerea de spate, o creștere a riscului de fracturi [23, 83, 88, 89], Consorțiul

canadian STOPP a stabilit că >20% din pierderea raportului înălțimii vertebrale, bazat pe metoda semicantitativă Genant modificată, definește fractura vertebrală la copii [93, 94]. Studiul efectuat de Ward și colab. la copii cu leucemie a validat utilizarea metodei semicantitative a lui Genant în diagnosticul fracturilor vertebrale, unde definiția lui Genant de fractură vertebrală a fost un predictor puternic al noilor fracturi ale vertebrelor și ale oaselor lungi pentru următorii cinci ani [89]. În cazurile în care rotunjirea fiziologică anterioară a corpului vertebral poate fi dificil de diferențiat de o fractură, decizia poate fi facilitată de semnele calitative, cum ar fi: întreruperea plăcii terminale, pierderea paralelismului plăcii terminale și, mai rar, flambajul cortical anterior.

FV la copii sunt rare în absența leziunilor traumatiche [90], iar ratele variază în funcție de metoda de determinare. Studii efectuate pe populația pediatrică au determinat că FV în osteoporoza secundară au fost prezente cel mai frecvent la băieții cu dermatomiozită supuși terapiei cu GCS, unde prevalența FV este >50% [95], iar incidența cumulativă este de 28% pe o urmărire în medie de patru ani de la inițierea terapiei cu GCS [96]. Studiile efectuate la copiii cu maladii reumatice au demonstrat o prevalență de 7% a FV în primele 30 de zile de la inițierea terapiei cu GCS [97], o prevalență de 29–45% mai târziu în boală pe fundal de tratament și o incidență de până la 33% în primii ani de terapie cu GCS, după cum a fost revizuit de Hansen și colab. [98].

Fracturile vertebrale rămân adesea nediagnosticate la copiii cu maladii cronice tratate cu GCS din două motive principale: în primul rând, FV sunt frecvent asimptomatice [81, 83, 97, 99-101], inclusiv atunci când sunt moderate sau severe [83, 102]. Spre exemplu, aproape jumătate din copiii cu leucemie care au prezentat FV au fost asimptomatici [83], observație confirmată și în alte studii pediatrice care vizează maladiile cronice tratate cu GCS [88] și bine documentată în studii de osteoporoză la adulți [103].

Studii clinice pe populația pediatrică au demonstrat nu doar faptul că fracturile vertebrale pot apărea în primele câteva luni de la inițierea terapiei cu GCS [24, 89], ci și faptul că incidența anuală maximă a FV este la un an de la inițierea GCS atât la copiii cu leucemie [91], cât și la cei cu maladii reumatice [90], ceea ce nu surprinde, deoarece maximumul fracturilor coincide cu perioada de expunere maximă la GCS, cu scăderea taliei și a scorurilor Z DMO, creșterea activității bolii și creșterea indicelui de masă corporală [23, 88, 102].

Deoarece fracturile oaselor lungi sunt extrem de frecvente în copilărie, Declarația de poziție ISCD 2013 susține că istoricul semnificativ de fractură este reprezentat de ≥ 2 fracturi de oase lungi până la vârsta de 10 ani sau ≥ 3 fracturi ale oaselor lungi până la vârsta de 19 ani [104].

Aceste condiții sunt rezonabile pentru un copil fără factori de risc de fragilitate osoasă. Pentru un copil cu risc cunoscut de fragilitate, cum ar fi copii cu maladii cronice, cei supuși terapiei cu GCS, aceste criterii au fost recent revizuite și considerate de Ward și colab. ca fiind excesiv de stricte, menționând că ar trebui luate în considerare alte caracteristici ale fracturilor și contextul lor clinic [105].

În evaluarea copiilor care prezintă fracturi osoase și sunt tratați cu GCS, are importanță definiția traumatismului scăzut („low-trauma”), acesta fiind descris în numeroase moduri. Grupul de lucru ISCD Pediatric 2013 a definit „fraktură prin traumatism scăzut” ca fractură ce a avut loc în afara accidentelor de mașină sau în caz de cădere de la <10 pași (trei metri). La copiii tratați cu GCS, căderea din poziție stând în picioare, sau cel mult la viteza de mers cu care s-a obișnuit, poate fi definită *traumă scăzută* [89]. Această definiție este valabilă pentru copiii cu maladii cronice, deoarece fractura vertebrală prezice incidența de traumatism scăzut în fracturile osoaselor lungi care au fost definite pentru copiii tratați cu GCS [89].

Chiar și o singură fractură de os lung, cu traumatism scăzut, poate fi un eveniment osteoporotic major la copiii cu maladii cronice, în special la cei tratați cu GCS. Drept exemplu servesc rezultatele unui studiu care a vizat băieți cu maladia Dushenne tratați cu GCS, unde FV au fost frecvente în anii care au urmat unei singure fracturi de os lung cu traumatism redus, această observație fiind dovada principiului că fractura de os lung este primul eveniment osteoporotic al copilului. Fracturile extremităților inferioare au impactul cel mai mare asupra vieții de zi cu zi, din cauza efectului negativ asupra mobilității [87].

1.6. Utilitatea markerilor biochimici ai mineralizării osoase

Sistemul osos uman suferă o remodelare metabolică continuă prin procese de formare osoasă și de resorbție. Remodelarea osoasă este reglementată de acțiunea cooperantă a osteoblastelor pentru formarea oaselor și a osteoclastelor implicate în resorbția osoasă.

Modificările concentrațiilor serice ale markerilor biochimici ai fluctuației osoase pot indica dacă metabolismul osos a fost dereglat [106, 107]. Van der Sluis și colab. au postulat că măsurătorile acestor markeri pot constitui predictorii independenți ai riscului de fractură [109]. Telopectida carboxi-terminală beta-izomerizată a collagenului tip I, denumită frecvent beta-crosslaps (bCTX), este eliberată în fluxul sangvin din resorbția osoasă ca produs de degradare a collagenului. Gorska și coaut. au raportat și ei concentrații crescute de bCTX la copiii cu AJI [110].

Practica utilizării clinice a biomarkerilor turnoverului osos în gestionarea maladiilor osoase ca instrument neinvaziv pentru aprecierea prognosticului acestor afecțiuni și pentru monitorizarea tratamentului datează de zeci de ani. Până în prezent, au fost identificați mai mulți biomarkeri noi ce reflectă mecanismele fiziologice specifice atât la nivel de matrice osoasă cât, și la nivelul altor țesuturi. În mod clasic, aceștia sunt împărțiți în *markeri ai formării osoase* și *markeri ai resorbției osoase* [12].

Unul dintre paneelele de biomarkeri ține de sinteza sau degradarea colagenului 1, o altă serie de biomarkeri includ enzime și constituenți ai matricii osoase. Până acum, potențialul de aplicare clinică s-a tradus, în mare parte, prin monitorizarea eficacității medicamentelor antiresorbitive și anabolizante pentru tratarea maladiilor osoase, dar domeniul de utilizare poate fi extins pentru evaluarea riscului de fragilitate pentru fracturi [12].

În același timp, biomarkerii actuali ai turnoverului osos (*tabelul 1.2*) prezintă și câteva limitări.

Tabelul 1.2 Markeri biochimici clasici ai metabolismului osos [13]

Origine	
Formare (osteoblaste)	Resorbție (osteoclaste)
Markeri importanți: • osteocalcinul (ser) • fosfataza alcalină osoasă (ser) • propeptida N-terminală a procologenului tip I (ser) Alții: • propeptida C-terminală a procologenului tip 1 (ser)	• telopeptida C a colagenului tip 1 (ser, urină) • telopeptida N a colagenului tip 1 (urină) • crosslinks liber: piridinolina (urină) și deoxipiridinolina (urină) • fosfataza acidă rezistentă la tartrat 5b (ser) • telopeptida de colagen tip 1 (ser)

Specificitatea țesutului osos este compromisă pe alocuri din cauza distribuției variate a colagenului de tip 1 într-o diversitate de organele, astfel biomarkerii turnoverului osos nu pot distinge activitatea metabolică a diferitelor compartimente scheletice. Aceștia reflectă în esență funcția osteoblastelor sau a osteoclastelor, dar nu și activitatea osteocitelor, care sunt cele mai abundente celule osoase ce reglează remodelarea. În cele din urmă, se cunoaște că toți biomarkerii

turnoverului osos sunt pe bază de proteine. Noii biomarkeri ai turnoverului osos (*tabelul 1.3*) ar putea contura un scenariu relevant din punct de vedere clinic, permițând explorarea unor funcții specifice ale celulelor osoase pentru distingerea compartimentelor osoase și pentru comprehensibilitatea interrelațiilor osului cu alte organe. Unii dintre acești noi markeri pot deveni, în realitate, markeri ai unui număr impunător de funcții fiziologice care leagă matricea osoasă de alte organe [12, 13].

Tabelul 1.3. **Noi biomarkeri osoși potențiali în metabolismul osos** [12]

Markerii metabolismului osos	Hormoni	Micro-ARN-uri
• Periostină • RANK-L • Catepsină K • Sclerostin • Dkk-1 • Sfingozin-1-fosfat	• FGF23 (factorul de creștere a fibroblastelor 23) • Klotho • Osteocalcin	• miR-148a • miR-125B

Osteocalcinul ca marker de formare osoasă. Cercetarea literaturii de specialitate, realizată de D. Roland și colab. în decembrie 2014, a inclus utilizarea termenilor de căutare: biomarkeri, os, osteoporoză, periostin, catepsina K, RANK-L, Dickkopf-1, sfingozin-1-fosfat, osteocalcin, sclerostin, FGF 23. Fiind o revizuire narativă, desfășurarea acestui studiu nu a presupus aplicarea unei scale de calitate a studiilor [12].

Această revizuire prezintă o serie de biomarkeri care sunt, de fapt, hormoni. Osteocalcinul (OC) este o proteină compusă din 49 de aminoacizi de 110 kDa, produsă de osteoblaste. La om, gena osteocalcin este localizată în cromozomul 1q25 și este reglată de vitamina D și Runx2 / Cbfa1 [111-113]. Carboxilarea este un proces activ posttransducțional dependent de vitamina K, care conferă osteocalcinului o afinitate mare la hidroxiapatită și matricea osoasă [113]. Forma carboxilată reprezintă 95% din producția totală de osteocalcin. Acesta este prins în matricea osoasă sau eliberat direct în circulația sângelui. Osteocalcinul circulant este filtrat de rinichi, astfel încât concentrația sa este corelată negativ cu rata de filtrare glomerulară.

Osteocalcinul, cunoscut și sub numele de acid gama-carboxiglutamic osos, este una dintre proteinele necolagenice ale matricii osoase, sintetizată de osteoblaste, odontoblaste și condrocite hipertrofice [110]. Funcția OC nu este încă complet elucidată. Un studiu efectuat de Ducy și colab. a raportat o creștere a formării osoase la șoarecii cu deficit de OC, apreciindu-l mai mult drept

marker al resorbției osoase, și nu al formării osoase. În literatura de specialitate, există constatări contradictorii cu privire la nivelul OC la pacienții cu AJI [109, 114].

În context clinic, osteocalcinul a fost unul dintre markerii surogat utilizați pentru evaluarea turnoverului osos, a ratei de pierdere osoasă [118] și pentru a descrie efectele terapiei antiosteoporotice [116, 117]. Rezultatele sunt relevante dacă testul este aplicat pacienților după o pauză alimentară [117].

Dincolo de cele trei funcții principale ale osului (homeostazia minerală, protecția mecanică și locomoția), recent s-a conturat o nouă funcție – cea endocrină. Astfel, s-a emis ideea că osul este o glandă endocrină și produce un hormon – osteocalcinul, reglând metabolismul energetic. Osteocalcinul, la rândul său, modulează alți trei hormoni și acționează asupra: pancreasului pentru a stimula proliferarea celulelor β și secreția de insulină [118]; adipocitelor pentru a spori secreția de adiponectină și a reduce rezistența la insulină [118]; celulelor Leydig pentru a stimula producția de testosteron și a favoriza fertilitatea [119]. Forma subcarboxilată este forma activă, ce rezultă din secreția directă de osteoblaste și parțial din resorbția osoasă osteoclastică [120]. Studiile clinice susțin prezența unei axe endocrine între os, unde se produce osteocalcinul, și celulele β pancreatice, respectiv între osteocalcin și secreția crescută de insulină [121]. Datele studiilor prospective remarcă o asociere negativă între osteocalcin și riscul de diabet zaharat [122], progresarea calcificării aortei abdominale și supraviețuirea generală [123] la bărbații în vârstă. Într-un alt studiu, asocierea dintre osteocalcin și supraviețuire a fost în formă de U [124]. În cele din urmă, fiziologia osteocalcinului poate explica, cel puțin parțial, afectarea metabolică observată la steroizi [125]. La pacienții cu artrită reumatoidă tratați cu tocilizumab, s-a constatat că osteocalcinul îmbunătățește turnoverul osos datorită controlului inflamației [126].

Ipotezele inițiale susțineau că osteocalcinul participă în mineralizarea matricii extracelulare și a fost utilizat ca marker seric al formării osoase osteoblastice [127]. Cu toate acestea, la sfârșitul anilor 1990, un studiu experimental pe șoareci de laborator a dovedit că epuizarea osteocalcinului avea efecte minore asupra densității și mineralizării osoase [128]. În urma numeroaselor studii direcționate spre elucidarea funcției osteocalcinului, în prezent acestuia îi sunt atribuite mai multe roluri. O serie de cercetări actuale, bazate pe studii pe murine și in vitro, sugerează că forma necarboxilată a osteocalcinului prezintă un pattern endocrin de control al căilor fiziologice.

Primele dovezi care certificau capacitatea osteocalcinului de a regla homeostazia glucozei au fost aduse în studiul realizat de Ducy și colab. pe șoareci de laborator [128]. În pofida

așteptărilor cu privire la fragilitatea osoasă, șoarecii au prezentat doar masă osoasă crescută moderat, în schimb au înregistrat niveluri semnificativ crescute de glucoză serică și un număr mărit de adipocite, respectiv țesut adipos, într-o proporție mai mare comparativ cu lotul de control [118]. Mai apoi, grupul de studiu Karsenty a demonstrat proprietatea osteocalcinului necarboxilat de a induce producția de insulină în insulele pancreatice, precum și sporirea expresiei adiponectinei în adipocite, atât in vitro, cât și in vivo [119,129,130].

Până în prezent, s-a demonstrat că osteocalcinul stimulează proliferarea celulelor β umane ex vivo [131, 132], iar polimorfismele în BGLAP locusul uman al osteocalcinului au fost asociate cu diabetul zaharat de tip 2 și obezitatea [133, 134]. În aceeași ordine de idei, mai multe studii retrospective au sugerat o corelație negativă a osteocalcinului cu masa grăsoasă în mai multe etnii și grupe de vârstă [135-139] și o corelație pozitivă cu sensibilitatea la insulină și nivelurile de adiponectină [132, 140].

În afară de rolul bine studiat al osteocalcinului în homeostazia energetică, s-a descoperit că acesta reglează dezvoltarea și funcționarea adecvată a creierului. Este interesant faptul că șoarecii cu deficit de osteocalcin s-au dovedit a fi mai pasivi și suferă de anxietate crescută și de memorie scăzută în comparație cu grupul de control. Osteocalcinul a fost descris drept reglator al sintezei neurotransmițătorilor din creier, cum ar fi dopamina, serotonina sau norepinefrina. Un fapt curios este corecția fenotipului comportamental la șoarecii injectați cu osteocalcin, dar corecția defectelor de dezvoltare a creierului a eșuat [132, 141].

Rezultate controversate au fost publicate cu referire la corelația osteocalcinului cu abilitățile cognitive. Astfel, o serie de rapoarte remarcă o corelație pozitivă între nivelurile de osteocalcin și performanța cognitivă la femeile în vârstă [142] și la pacienții obezi [143], pe când un studiu recent ținut pe persoanele în vârstă cu deficiențe de memorie [144] nu a putut observa nicio asociere cu nivelurile de osteocalcin necarboxilat sau total.

Ținând cont de efectele osteocalcinului asupra funcțiilor cognitive, se caută explicația cum un hormon derivat din os poate exercita un asemenea impact asupra creierului. Literatura de specialitate remarcă faptul că creierul controlează turnoverul osos și că pacienții care suferă de tulburări neuropsihice au adesea osteoporoză sau o masă osoasă scăzută [145, 146]. Mai mult decât atât, s-a raportat că șoarecii lipsiți de osteocalcin de asemenea prezintă niveluri scăzute de dopamină și serotonină. Acest lucru sugerează că, la fel ca în metabolismul glucozei, osteocalcinul

poate funcționa ca un semnal de feedback către creier pentru a stimula achiziționarea masei osoase. Cu toate acestea, sunt necesare investigații suplimentare pentru a dovedi această ipoteză.

Biomarkerii tradiționali ai turnoverului osos au fost utilizați de ani de zile pentru a facilita predicția riscului de fractură și, în special, pentru aplicarea tratamentului. Integrarea biomarkerilor noi ai turnoverului osos în context clinic nu a fost studiată până acum. Relația lor cu riscul de fractură este încă în curs de investigare, iar utilizarea lor ca instrumente de monitorizare a tratamentului trebuie încă cercetată. De fapt, rolul biomarkerilor depinde, probabil, de o nouă abordare bazată pe înțelegerea noastră a fiziologiei osoase. Acești noi markeri ar putea spori acuratețea clinicianului, fiind de ajutor pentru explorarea relațiilor fiziologice și patologice dintre os și alte organe și pentru monitorizarea bolilor articulare, a bolilor renale cronice (tulburări minerale și osoase), dar și a maladiilor cardiovasculare.

Pyrilinksul ca marker de resorbție osoasă. În ceea ce privește procesul fiziopatologic primar implicat în dezvoltarea osteoporozei la copii cu AJI, datele din literatura de specialitate sunt de asemenea contradictorii. În timp ce unii autori susțin că aceasta este cauzată de intensificarea turnoverului osos [147], cei mai mulți susțin ipoteza că turnoverul osos este suprimat de fapt [109, 148]. Dificultatea de a ajunge la concluzii generalizate poate fi explicată și prin utilizarea unei varietăți de markeri ai metabolismului osos în diagnosticul paraclinic al OP la copii. Astfel, grupul de lucru pentru Standardele Markerului Osos al Fundației Internaționale pentru Osteoporoză, Federația Internațională de Chimie Clinică și Medicină de Laborator și Alianța Națională pentru Sănătatea Osului din SUA au recomandat restrângerea numărului acestor markeri și au propus utilizarea determinării propeptidei N-terminale a procologenului de tip 1 (P1NP) și telopeptidei C-terminale a colagenului de tip 1 (CTX) ca markeri de referință ce trebuie utilizați în trialurile clinice sau în studiile observaționale asupra osteoporozei [110, 150].

Piridinolina, pyrilinksul (PYR) și deoxipiridinolina (DPD) sunt markeri ai degradării colagenului. PYR este prezent predominant în țesutul conjunctiv, în timp ce DPD se găsește în principal în oase și țesuturi mineralizate. PYR și DPD sunt compuși de piridiniu nonreductibili ce desfac lanțurile mature de colagen din matricile extracelulare și sunt eliberate în circulație în timpul resorbției colagenului. Spre deosebire de hidroxiprolină, excreția urinară de PYD și DPD nu este influențată de aportul alimentar și este mai specifică pentru resorbția colagenului osos.

Dacă excreția urinară de PYR și DPD poate fi orice valoare în evaluarea resorbției osoase în cazul dereglărilor cu afectarea turnoverului osos sau în timpul tratamentului acestora la copii,

atunci intervalele normale pentru excreția acestor aminoacizi trebuie stabilite. Cu toate acestea, sunt puține date despre excreția urinară a acestor markeri la copiii sănătoși. Shaw și colab. au măsurat PYR și DPD la 109 copii cu vârste cuprinse între 2 și 15 ani spitalizați pentru intervenții chirurgicale și au demonstrat o mare variație a valorilor în rândul acestora. Totuși, acești copii nu pot fi numiți sănătoși, ținând cont de faptul că s-au prezentat la spitalizare pentru intervenție chirurgicală urgentă [151].

1.7. Rolul vitaminei D în formarea osoasă

Vitamina D este esențială pentru metabolismul osos și mineral și este eficientă în prevenirea și tratamentul rahitismului și osteomalaciei [152-155]. Luând în considerare faptul că receptorii vitaminei D (VDR) sunt exprimați în aproape fiecare țesut și celulă, au existat numeroase investigații cu privire la potențialele efecte extrascheletice ale vitaminei D [155-160]. Studiile epidemiologice au arătat că, concentrațiile scăzute de 25-OH-vitaminei D sunt asociate cu diferite boli acute sau cronice, crescând astfel interesul pentru vitamina D [160]. Cu toate acestea, o multitudine de studii randomizate nu au reușit să înregistreze efecte semnificative ale suplimentării cu vitamina D asupra diferitelor aspecte ale sănătății [161, 162]. Astfel, datele literaturii de specialitate reliefează atitudini controversate și abordări eterogene în ceea ce privește testarea vitaminei D și tratamentul cu această vitamină [163-165].

Vitamina D a fost descrisă inițial ca o substanță capabilă să vindece rahitismul și a fost denumită „D” deoarece era a patra din secvența de vitamine descoperite [166]. Principalele două izoforme sunt vitamina D3 (colecalciferol) și vitamina D2 (ergocalciferol), care au un metabolism similar. S-a estimat că producția de vitamină D în piele, favorizată de razele ultraviolete B (UV-B), reprezintă aproximativ 80% din aportul total de vit. D, în timp ce aportul alimentar joacă doar un rol minor [167]. Aprovizionarea cu vitamina D din diferite surse este, desigur, supusă unor variații semnificative pe baza factorilor genetici, de mediu și a stilului de viață [167-169].

Clasificarea vitaminei D se bazează pe serul 25-OH-vit. D, care este derivat în principal din hidroxilarea vitaminei D în ficat. Comparativ cu vitamina D, 25-OH-vit. D are o concentrație serică mult mai mare și un timp de înjumătățire mai lung (aproximativ trei săptămâni față de o zi) și, prin urmare, este considerată cel mai bun parametru pentru a indica aportul de vitamină D din toate sursele diferite. 1,25-dihidroxitamina D (1,25-OH-2D) este hormonul numit *activ* al vitaminei D sau calcitriolul, care are cea mai mare afinitate față de VDR exprimat aproape omniprezent. Concentrațiile serice de 1,25-OH-2D sunt derivate în principal din hidroxilarea

renală a 25-OH-D și sunt mai degrabă dependente de regulatorii metabolismului mineral, de exemplu, hormonul paratiroidian (PTH), fosfatul sau factorul de creștere a fibroblastelor-23 (FGF-23) sau funcția renală, decât la disponibilitatea substratului de 25-OH-vitamina D, astfel încât să nu reflecte bine aportul de vitamină D. În circulație, metaboliții de vitamină D sunt legați în principal de proteina de legare a vitaminei D (DBP) și într-o măsură mai mică de albumină și lipoproteine, cu doar o mică fracțiune (mai puțin de 1%) care circulă în forma sa liberă [170, 171]. Deși unele țesuturi pot prelua metaboliții de vit. D legați de DBP prin sistemul megalin-cubilin, majoritatea celulelor par a fi dependente de metaboliții liberi ai vit. D, care se difuzează prin membrana celulară pentru a avea acces la VDR localizat intracelular. Prin urmare, măsurătorile 25 OH-D liber ar putea fi utile în condiții speciale cu niveluri semnificativ modificate de DBP (de exemplu, sarcină, ciroză hepatică sau aport contraceptiv hormonal), dar sunt necesare mai multe date pentru a clarifica semnificația clinică a 25-OH-D liber [171, 172]. Catabolismul vitaminei D este inițiat prin 24-hidroxilarea metaboliților vitaminei D, care sunt excretați în cele din urmă în bilă și urină.

Insuficiența sau deficiența de vitamină D s-a dovedit a fi pandemică, fiind asociată cu numeroase boli cronice inflamatorii și maligne și chiar cu un risc crescut de mortalitate. Mai multe studii au demonstrat că un procent mare de copii cu afecțiuni reumatice pediatrice înregistrează o deficiență sau o insuficiență a vit. D, care s-ar putea corela cu evoluția bolii și cu recidivele. Terapia cu glucocorticosteroizi, utilizată în cazul acestor condiții medicale, poate avea un efect regulator asupra metabolismului vitaminei D, fapt ce poate agrava turnoverul osos în patologia reumatică la copii. În 2010 a avut loc primă tentativă de a defini concentrațiile serice optime de 25-OH-D pentru copiii și adulții sănătoși, dar deocamdată nu există linii directoare cu privire la suplimentarea cu vitamina D în patologia reumatică pediatrică [173].

La un secol distanță de la descoperirea sa și trei Premii *Nobel* acordate pentru descoperirile la acest subiect [173], sunt dovezi clare că vitamina numită „D” este de fapt un hormon steroid pleiotropic, similar cu alți hormoni steroizi.

Din păcate, clasificarea sa primară în vitamine influențează încă percepția profesională a medicilor clinicieni despre funcția biologică a 25-OH-D și impactul asupra apariției și rezultatului unor boli reumatice [174]. Este necesar să se distingă coledaliferolul (denumit în mod obișnuit „vitamină D”), un compus precursor nutrițional, de forma hormonală 1,25-OH-2D-vitamina D. Această formă hormonală este sintetizată după un proces biochimic complex, reglat endocrin. Hormonul 1,25-OH-2D are propriile efecte endocrine, paracrine și autocrine [175]. Deoarece

hormonul este definit ca substanță chimică produsă într-o parte a corpului care stimulează activitatea funcțională în altă parte [176], este clar că ceea ce numim „vitamină D” nu îndeplinește criteriile de definire a vitaminei, ci mai degrabă criteriile pentru un hormon.

Arkema și colab. [177] au realizat două studii prospective de cohortă, în rândul femeilor, pentru a cerceta asocierea dintre expunerea la razele ultraviolete și riscul de a dezvolta artrită reumatoidă (AR). Aceste studii au confirmat un risc semnificativ scăzut de AR la participantele cu expunere mai mare la razele UV. Nisar și colab. au publicat o revizuire sistematică a literaturii și metaanaliza dovezilor actuale privind vitamina D în AJI, rezumând datele din 19 lucrări care susțineau în mare parte beneficiile pozitive [178]. Robinson și colab. au constatat că deficiența vitaminei D este frecventă în lupusul pediatric și este asociată independent cu creșterea PCR și cu un risc înalt de boli cardiovasculare [179]. Mai mult, deficitul de vitamină D este puternic corelat cu scorul SLEDAI, nivelul C4 și densitatea minerală osoasă [180]. Conform studiului desfășurat de Stagi și colab., pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) juvenil prezintă niveluri mai mici de 25-OH-D decât pacienții din grupul-martor, cu valori mai mici observate la pacienții cu boală activă versus cei în remisiune [181].

Deficitul vitaminei D în rândul pacienților cu LES ar putea fi explicat prin pierderile urinare de 25-OH-D și proteină de legare a vitaminei D [182]. Robinson și colab. au raportat o relație invers proporțională între nivelurile de 25-OH-D și proteinuria, totodată și o asociere cu glomerulonefrita proliferativă la pacienții cu LES [183].

Datele privind nivelurile de vitamină D în dermatomiozita juvenilă sunt foarte limitate. Două studii, ambele incluzând un număr mic de pacienți, au relevat că nivelul de 25-OH-D este mai scăzut în rândul copiilor cu activitate crescută a bolii, comparativ cu cei care prezintă activitate scăzută a bolii [174, 183]. Un studiu recent a confirmat o asociere semnificativă a nivelurilor serice scăzute de 25-OH-D cu miopatiile inflamatorii idiopatice, inclusiv dermatomiozita juvenilă [185].

Polimorfismul genetic ar explica corelația dintre deficitul vitaminei D și afecțiunile reumatice. Cercetarea efectuată recent de Ellis și colab. a adus dovezi impresionante ale epistazei genice, și anume genele GC, VDR, CYP24A1, CYP2R1 și DHCR7, ce reglementează sinteza hormonului D, precum și gena PTPN2, care este o genă receptivă la vit. D care determină susceptibilitatea la AJI și diabetul zaharat de tip 1 [190]. Mai multe studii au sugerat o posibilă asociere a polimorfismului genei receptorilor VDR cu artrita reumatoidă și AJI [185, 186].

În cele din urmă, Holick a analizat recomandările recente și ghidurile clinice [187] și a sugerat că suplimentarea cu vitamină D de până la 2000 UI/zi pare a fi sigură și bine tolerată de copiii cu boli cronice.

Efectele modulatorie ale vitaminei D asupra imunității pot fi deduse din impactul exercitat asupra limfocitelor T și B. Acest hormon deține capacitatea de reglare a celulelor B, respectiv gestionând secreția de anticorpi [188, 189]. Prin urmare, deficiența de vitamină D a fost asociată, în cercetările ulterioare, în special cu bolile autoimune, cum ar fi scleroza multiplă, diabetul zaharat, artrita juvenilă idiopatică și lupusul eritematos sistemic [190-193].

De fapt, studiile anterioare au sugerat o bază imunologică pentru asocierea nivelurilor scăzute de vitamină D și debutul sau severitatea LES [24, 25]. Mai mult decât atât, la pacienții cu LES și deficit de această vitamină au fost determinate niveluri mai ridicate de anticorpi anti-ADN dublu catenar (anti-dsDNA) [193] și scoruri mai mari de activitate a bolii, în special la cei cu implicare renală și manifestări hematologice [194-196].

În ceea ce privește LES cu debut juvenil, există puține date în literatură cu dovezi ale unei frecvențe mai mari de deficit de vitamină D la pacienții cu LES cu debut juvenil decât la controalele potrivite vârstei (23-25 de ani). Grupuri de lucru au demonstrat o asociere a deficitului de vitamină D și mai mare cu indicele de activitate sistemică a LES (SLEDAI), care susțin ideea că suplimentarea cu vit. D ar putea fi benefică pentru pacienții cu LES [180].

Studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, realizat de L. Glaucă și colab. în Brazilia, a cuantificat nivelurile serice de 25-OH-D prin metoda radioimună, pentru a determina corelații cu nivelul de activitate a bolii. Studiul a demonstrat pentru prima dată că suplimentarea cu vitamină D (colecalfiferol 50.000 UI/săptămână timp de șase luni) diminuează activitatea bolii și reduce sindromul astenovegetativ în LES cu debut juvenil [197].

1.8. Rolul examinării structurii osoase prin metoda absorbtimetriei cu raze X în artrita juvenilă idiopatică

Absorbtimetria duală cu raze X (DXA) a coloanei lombare sau a întregului corp este standardul de aur pentru măsurarea densității minerale osoase (DMO) în grupa de vârstă pediatrică, așa cum este recomandat de Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică (ISCD) în 2007 [198]. Evaluarea DMO prin această tehnică folosește scorul Z, care exprimă numărul de deviații standard (SD) pe care DMO a pacientului le abate de la media DMO la copiii sănătoși de aceeași

vârstă și același sex [198]. O serie de autori au exprimat unanim opinia că este nevoie de ajustat scorul Z la talia copilului pentru o evaluare mai precisă a DMO la copiii cu statură mică [199], cu actualizarea recomandărilor ISCD din anul 2013 [3].

La interpretarea scanărilor DXA la copii trebuie luate în considerare o serie de aspecte. Locul de pe schelet ar trebui să fie determinat în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului, iar accesul local la datele de referință adecvate este esențial. Coloana lombară (L1-L4) și întregul corp (corp total minus cap) au fost zonele cele mai utilizate la copii până în prezent pentru aprecierea DMO prin DXA, având asociere cu riscul de fractură [83, 200]. În 2019, după actualizarea recomandărilor ISCD, zonele de determinare a DMO prin DXA au fost suplimentate, astfel încât s-a recomandat efectuarea la nivelul antebrăului regiunea distală, femurului proximal și femurului distal lateral la copiii pentru care e nevoie de informații suplimentare pentru luarea deciziilor clinice sau la care scanările DXA ale coloanei vertebrale sau ale întregului corp nu pot fi efectuate [104]. Frecvent, aprecierea DMO prin DXA este supusă artefactului de dimensiune, prin urmare, copiii cu statură mică și/sau cu retard pubertar vor avea scoruri Z ale DMO (Z-DMO) scăzute artificial în raport cu datele de referință pentru norme. Pentru a estima mai bine DMO la copiii mici, s-au dezvoltat tehnici de ajustare a mărimii, inclusiv densitatea minerală aparentă osoasă [202, 203] și Z-DMO ajustate în funcție de înălțime [199].

Zemel și colab. au propus o formulă pentru ajustarea scorului Z al DMO pentru înălțime, care a fost validată la copiii sănătoși, eliminând prejudecata înălțimii din Z-DMO și susținând faptul că această ajustare trebuie efectuată la fiecare copil [199].

Stabilirea prevalenței osteoporozei și a DMO scăzute pentru vârsta cronologică la copiii cu AJI nu este ușoară, deoarece majoritatea studiilor publicate în literatura de specialitate nu au folosit definițiile actuale [204, 205].

Ultimele recomandări ale Societății Internaționale de Densitometrie Clinică (ISCD) vizează faptul că osteoporoza nu trebuie să fie confirmată doar în baza criteriilor de densitate osoasă, fiind necesar un istoric al fracturilor cu semnificație clinică. Definiția osteoporozei la copii, conform ISCD, este utilizată pe larg la nivel global, fiind inclusă în ghidurile practice, criteriul de eligibilitate în trialurile de studiu al osteoporozei la copii și în protocoale internaționale. Succesul acestei definiții a constatat în faptul că a fost diminuat supradiagnosticul de OP, astfel fiind evitată inițierea tratamentului la pacienții ce nu prezentau fragilitate osoasă certă. Totodată, aplicând definiția OP conform ISCD, un impas major poate fi diferențierea unei fracturi prin traumatism

minor, determinat de fragilitatea osoasă, de o fractură provocată de jocurile copilăriei, astfel putând omite cu ușurință un diagnostic corect și inițierea unui tratament antiosteoporotic oportun [84].

Un alt subiect controversat în literatura de specialitate este includerea scorului Z pentru determinarea mineralizării osoase în definiția osteoporozei la copii, observație publicată în trei mari grupuri de studii [206, 207]. Astfel, acesta poate fi subapreciat de utilizatorii DXA, deoarece scorul Z potrivit pentru vârstă și sex variază cu până la două derivații standard pentru același copil de la un utilaj la altul, în funcție de datele normative folosite pentru a genera scorurile Z [206]. Jinhui și colab. au examinat amploarea disimilarității Z-DMO la nivelul coloanei vertebrale, generată de diferite baze de date de referință (Lunar și Hologic), pe un eșantion de 186 de copii (vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) cu leucemie, supuși tratamentului cu GCS, cu scopul de a evalua dacă relația dintre Z-DMO la nivel lombar și fracturile vertebrale variază în funcție de alegerea bazei de date. Astfel, s-a constatat că, deși utilizarea unui prag Z-DMO lombar ca parte a definiției osteoporozei la copil cu fractură vertebrală nu pare valabil, studiul relațiilor dintre DMO și fracturile vertebrale este valabil, indiferent de baza de date a DMO utilizată (odds ratios pentru asocierea dintre Z-DMO lombar și FV au fost similare indiferent de baza de date) [206]. Prin urmare, cu cât scorul Z, generat de orice bază de date de referință, este mai scăzut, cu atât mai probabil există riscul ca un copil să sufere o fractură de fragilitate osoasă [208].

O altă problemă de includere a unui scor Z universal ca parte a definiției osteoporozei la copii șine de faptul că pacienții cu fragilitate osoasă intrinsecă, inclusiv copiii supuși tratamentului cu GCS, prezintă risc de fracturi la un $Z > -2.0$ [87, 88, 206, 209], fapt recunoscut prin declarația ISCD din 2013. Pe lângă aceasta, există și efectul confuz al staturii copilului la aprecierea Z-DMO prin DXA, ISCD notând că, la interpretarea DMO prin DXA, este necesar a fi efectuate ajustări adecvate pentru copiii cu statura mică și pubertate întârziată [104]. Acest lucru este deosebit de important pentru copiii tratați cu GCS, având în vedere efectul advers al terapiei respective asupra creșterii liniare și dezvoltării pubertare.

Dependența parametrilor DMO de natura ariei cercetate prin DXA este un alt motiv pentru care istoricul fracturilor figurează atât de proeminent în diagnosticul de OP la copii, inclusiv la cei supuși terapiei cu GCS. Așadar, se impune o analiză mai profundă a dereglărilor metabolismului osos în diagnosticul de OP, la categoria de copii supuși terapiei cu GCS, prin contextul clinic, care include cunoașterea riscului pentru fractură, mecanismul traumatismului și caracteristicile fracturii, fără cerința unui scor Z specific [105].

Concluzii. Având în vedere severitatea problemei, ignorarea osteoporozei prezintă un pericol major, aceasta făcând parte din grupul de maladii care necesită resurse de sănătate majore și prudență în diagnostic. În ciuda poverii fracturilor prin fragilitate osoasă, osteoporoza la copii rămâne cu multe lacune în diagnostic și deficiență a tratamentului, iar formarea profesională din domeniul sănătății și conștientizarea publică a problemei sunt suboptime în majoritatea țărilor din regiune, consecințele având impact major prin moarte prematură determinată de fracturile de șold, suferințe personale imense, productivitate pierdută și dependență pe termen lung de membrii familiei.

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

2.1. Prezentare generală a studiului efectuat

Studiul de față prezintă este unul de tip prospectiv, desfășurat în perioada noiembrie 2014 – decembrie 2018 în cadrul Departamentului Pediatrie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova, la baza clinică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica de reumatologie pediatrică. În studiu au fost incluși copii cu diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică, stabilit conform criteriilor de clasificare adoptate la Congresul Ligii Mondiale a Asociațiilor de Reumatologie în 1997 la Durban (Republica Sud-Africană) [16].

La inițierea studiului, toți părinții/tutorii legali ai copiilor selectați au fost informați despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, printr-o discuție particulară fiindu-le explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare a investigațiilor necesare, drepturile participantului, confidențialitatea datelor personale, riscurile posibile. 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 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 al eșantionului:

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

unde:

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

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

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

$Z\alpha$ – valoare tabelară: Când semnificația statistică este de 95,0%, coeficientul $Z\alpha = 1,96$.

$Z\beta$ – valoare tabelară: când puterea statistică a comparației este de 90,0%, coeficientul $Z\beta = 1.28$.

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

Introducând 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 designul cercetării (*figura 2.1*). În lotul de studiu au fost incluși 111 participanți.

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

Criteriile de excludere au vizat: 1) pacienții 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 doua de cercetare a presupus un examen complex al copiilor din lotul general, care a inclus: completarea chestionarului special elaborat pentru studiu (*anexa 1*), examenul clinic și cel 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; spectrul imun – factorul reumatoid și complexe imune circulante; profilul metabolismului osos – osteocalcinul, pyrilinksul, 25-OH-vitamina D totală; examinările imagistice – radiografia osteoarticulară, densitometria osoasă ultrasonografică și absorbtimetria duală cu raze X.

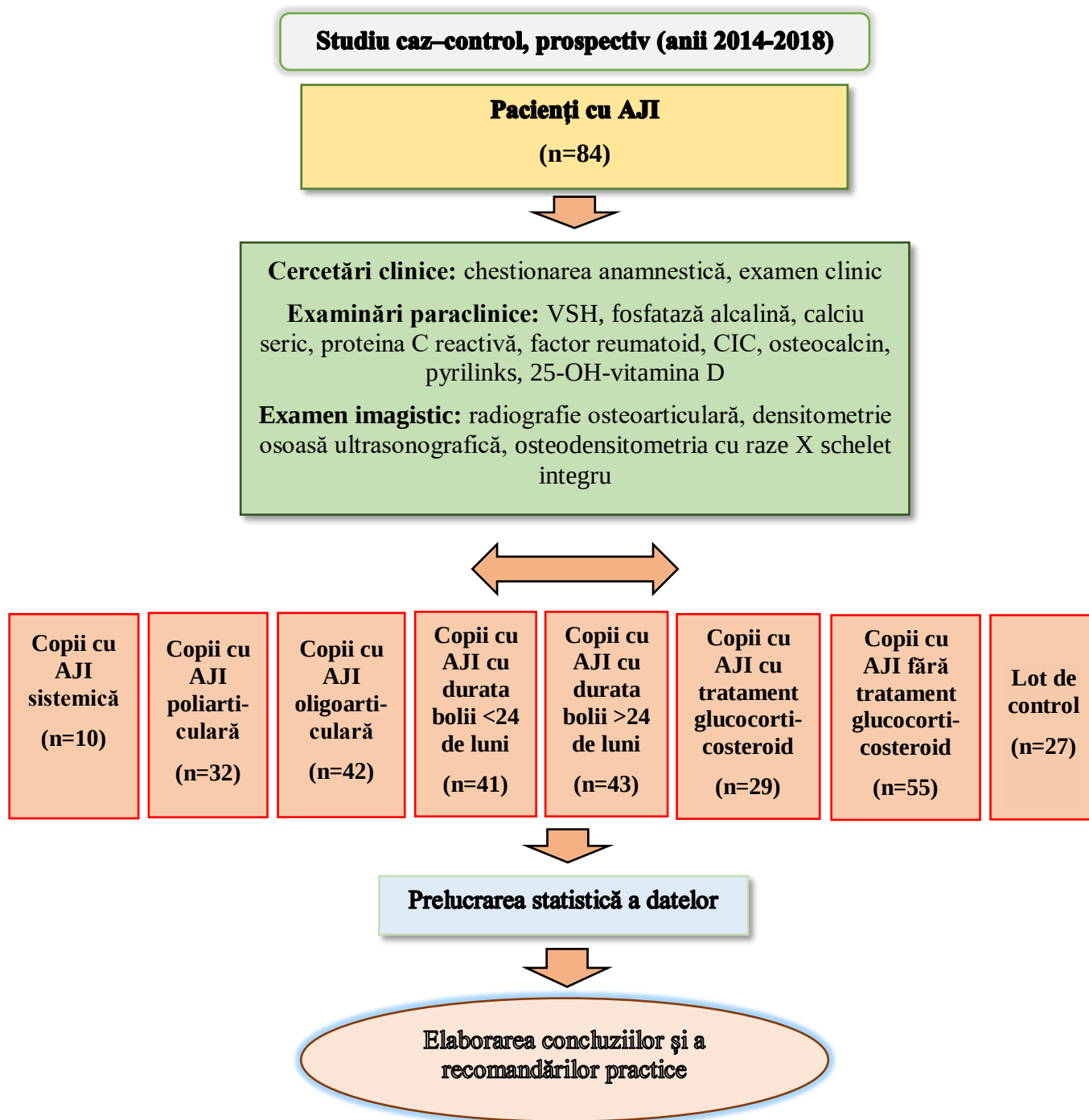
În *etapa a treia* a cercetării, după obținerea rezultatelor testării clinice și paraclinice, numărul general de participanți în studiu a fost divizat în șapte loturi în funcție de formele clinice ale AJI, durata bolii și tipul de tratament administrat, inclusiv lotul de control, cu efectuarea comparațiilor între loturi și analiza statistică a rezultatelor obținute.

Lotul general de studiu a inclus 84 de copii cu AJI și a fost divizat în subloturi de cercetare în funcție de formele clinice ale AJI, de durata bolii (mai mare și mai mică de 24 luni) și de tipul de tratament de durată administrat – cu sau fără glucocorticosteroizi (*tabelul 2.1*).

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a subiecților lotului general de studiu

Loturi	Fete/băieți, n	Vârsta medie, luni ± DS	Vârsta la debutul bolii, luni ± DS	Durata bolii, luni ± DS
Lotul general (n=84)	27/57	131,15±55,22	88,29±55,46	45,90±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 de luni (n=41)	31/10	124,37±57,56	110,83±57,89	11,39±7,26
Copii cu AJI cu durata bolii >24 de luni (n=43)	26/17	137,63±52,76	66,79±43,79	78,81±39,71
Copii cu AJI cu tratament cu glucocorticosteroid (n=28)	18/10	129,75±62,88	65,32±48,79	72,54±52,89
Copii cu AJI fără tratament cu glucocorticosteroid (n=55)	36/17	130,72±50,89	97,47±54,54	33,98±32,94

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



Notă. AJI – artrită juvenilă idiopatică; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor, CIC – complexe imune circulante; DXA – absorbtimetrie duală cu raze X.

Figura 2.1. Designul studiului

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.

2.2. Tehnici de investigare clinică și paraclinică

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

a) Chestionarul elaborat pentru cercetarea actuală

Anchetarea a fost efectuată în baza chestionarului elaborat pentru fiecare copil, incluzând datele personale, datele antropometrice, istoricul bolii, particularitățile calității vieții, prezentarea clinică și evoluția sindromului articular, gradul de activitate a maladiei, tipul tratamentului de durată administrat. Chestionarul a inclus 77 de întrebări și conține patru părți: acuzele, istoricul bolii, factorii de risc, datele paraclinice (*Anexa 1*).

b) Metode 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.

1. Măsurări antropometrice

Masa corporală a fost apreciată cu utilizarea cântarului electronic de tip REPHNO, cu precizie de 0,1 gr.

Aprecierea taliei (distanței dintre cortex și plante) a fost efectuată cu taliometrul cu precizie de 0,1 cm. Talia copilului a fost măsurată în poziție verticală, desculț, acesta fiind lipit cu spatele de scala taliometrului.

Indicele de masă corporală (IMC) a fost calculat conform formulei:

$$\text{IMC} = \frac{\text{greutatea (kg)}}{[\text{talie (m)}]^2} \quad (2)$$

Există mai multe sisteme de apreciere a valorilor IMC. Conform curbelor de creștere stabilite de OMS (2007), valoarea IMC în funcție de vârstă și sex este raportată ca percentile și ca număr de deviații standard (DS) de la medie (scorul Z sau scorul deviației standard): supraponderalitatea corespunde IMC mai mare cu 1 DS peste medie (scor Z >1) sau > percentila 85; obezitatea – IMC mai mare cu 2 DS peste medie (scor Z >2) sau > percentila 95.

2. *Aprecierea gradului de activitate a maladiei*

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 articulare matinale, 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).

Indicele DAS s-a determinat după formula:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{NAD28} + 0,28 \times \sqrt{NAT28} + 0,7 \times \ln VSH + 0,014 \times EGB, \quad (3)$$

unde: NAD – numărul de articulații dureroase; NAT – numărul de articulații tumefiate; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; Ln – logaritmul natural; EGB – evaluarea globală a activității bolii de către pacient, după scala vizuală analogică a durerii de 100 mm.

Interpretarea rezultatelor:

- DAS28 >5,1 corespunde activității înalte;
- DAS28 <3,2 corespunde activității moderate sau minimale;
- DAS28 <2,6 corespunde remisiunii maladiei.

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 de formare și resorbție osoasă: osteocalcinul și pyrilinksul D, efectuate în Laboratorul imunologic al Centrului Republican de Diagnosticare Medicală, și aprecierea 25-OH-vitaminei D totale în ser.

Hemoleucograma a prevăzut aprecierea **vitezei de sedimentare a hematiilor**. VSH este rata la care celulele roșii din sânge formează sediment în curs de o oră, două ore sau 15 minute. Testul se efectuează prin colectarea sângelui cu anticoagulant plasat într-un tub vertical (tubul Westergren), unde celulele roșii din sânge sedimentează și se apreciază în mm/oră. Metoda Westergren este metoda de apreciere a VSH utilizată cel mai frecvent și este de două feluri: *clasică* și *accelerată*, ele deosebindu-se prin poziția pipetei – verticală sau sub un unghi de 45°. În metoda Westergren clasică, rezultatele se evaluează după gradațiile în milimetri ai coloanei de plasmă peste o oră și/sau două ore. Metoda accelerată presupune citirea valorilor VSH peste 15 minute, care corespunde valorilor vitezei de sedimentare a hematiilor citite după o oră. În cadrul studiului am utilizat evaluarea VSH-lui peste o oră, parametrii normali fiind de 2-15 mm/oră.

Calciul seric total a fost determinat prin metoda colorimetrică și a permis diagnosticarea deficitului de calciu. Proba de sânge a fost prelevată dimineața, preprandial în eprubetă fără anticoagulant. Este de menționat că a fost prevăzută și respectată cerința ca bolnavul de la care s-a prelevat proba de sânge să nu folosească suplimente de calciu pe parcursul ultimelor 8-12 ore. Valorile de referință pentru calciu constituie 2,10-2,55 mmol/l.

Fosfataza alcalină totală (FA) este o enzimă legată de membrane, prezentă în majoritatea țesuturilor. Are trei izoenzime diferite derivate din intestinul subțire–placentă–os/ficat/rinichi. Este o moleculă dimeră ce conține ioni Zn^{++} , care joacă un rol în menținerea structurii și în cataliză. Enzima prezentă în serul uman provine din oase, ficat și intestinul subțire. În trecut, izoenzimele erau diferențiate folosind diverși inhibitori și $t^{\circ}C$. În prezent este utilizată electroforeza pentru determinarea concentrațiilor de izoenzime. Creșterea activității enzimei este observată frecvent în diferite stări de diminuare a funcției hepatice și osoase. Titrul FA a fost determinat în serul sangvin, prelevat dimineața, prin metoda spectrofotometrică, cinetică, conform valorilor de referință ale FA, considerând intervalul 100-240 U/L pentru fete și 100-290 U/L pentru băieți.

Proteina C reactivă (PCR) este un reactant de fază acută nespecific, care crește rapid ca răspuns la leziunile tisulare și inflamație, având o sensibilitate și o promptitudine mai înalte decât VSH. Valorile PCR au fost apreciate în serul sangvin prin metoda latex-imunoturbidimetrică. Valorile de referință ale PCR au constituit intervalul de 0-6 mg/L.

Factorul reumatoid (FR) reprezintă un grup eterogen de autoanticorpi specifici maladiilor reumatice. FR formează complexe IgG–anti-IgG în circulație sau în lichidul sinovial. De obicei, sunt anticorpi de tip IgM, dar pot fi și de tip IgG sau IgA. FR a fost apreciat prin testul latex, care

este un test rapid de aglutinare pe lamă pentru detecția calitativă și semicantitativă a factorului reumatoid în probele de ser uman. Această metodă de detecție folosește o suspensie de particule latex acoperite cu anticorpi specifici anti-proteină umană (anticorpul), care se va pune în contact cu serul pacientului. În cazul apariției reacției de aglutinare, testul este considerat pozitiv. Valorile de normă pentru FR au constituit 0-8 UI/ml.

Complexele imune circulante au fost titrate prin reacția de precipitare în soluție de polietilenglicol 3,75%, fiind prezentați de unități de densitate optică (UDO), valorile de referință fiind de 0-40 UDO.

Cercetarea metabolismului osos a fost efectuată prin studiul markerilor biochimici ai turnoverului osos: markeri de formare osoasă – osteocalcinul, markeri ai resorbției osoase – pyrilinksul și determinarea a 25-OH-vitaminei D totale serice.

Osteocalcinul (OC) este una dintre proteinele necolagenice ale țesutului osos. Este produs exclusiv de osteoblaste, de aceea este un marker relevant al procesului de formare osoasă. Are o greutate moleculară de aproximativ 5800 daltoni și este alcătuit din 49 de aminoacizi, care includ trei resturi de acid gama-carboxiglutamic.

Proba de sânge a fost colectată dimineața, a jeun, în vacutainer cu gel separator. Osteocalcinul a fost apreciat prin metoda de chemiluminiscență la analizatorul *Immulate 2000*. Valorile osteocalcinului la populația adultă se consideră normale în intervalul 2-22 ng/mL, iar valori de referință pentru copii nu sunt descrise în literatura de specialitate.

Pyrilinksul (PYR), marker de resorbție osoasă, se formează în timpul maturării extracelulare a colagenului fibrilar și se eliberează la degradarea colagenului matur. Este eliberat în circulație în timpul procesului de resorbție osoasă, este excretat nemetabolizat în urină și nu este afectat de dietă, făcându-l potrivit pentru evaluarea resorbției osoase.

Pyrilinksul a fost apreciat în urina matinală prin metoda de chemiluminiscență la analizatorul *Immulate 2000*, valorile normale fiind de 3,0-7,4 nM DPD/mM creatinină pentru sexul feminin și 2,3-5,4 nM DPD/ mM creatinină pentru sexul masculin.

25-OH-vitamina D în prezent este considerată drept cel mai bun indicator al statusului vitaminei D în organism, ca urmare a aportului nutrițional și a sintezei cutanate a vit. D3.

25-OH-vit. D totală a fost apreciată în serul sangvin, test cantitativ, probele au fost colectate dimineața pe nemâncate, fiind analizate prin metoda imunoenzimatică, folosind echipamentul

Abbott Architect c8000, unitatea de măsură fiind ng/mL. Valorile de referință date de laboratorul în care a fost evaluată vitamina D au fost: deficit sever <10 ng/ml, deficit moderat 10-19, nivel optim 20-50, risc de calciurie 51-80, nivel toxic posibil >81 ng/ml.

d) Metode imagistice

Densitatea minerală osoasă (DMO) a fost evaluată prin investigații imagistice: radiografia convențională (RC) osteoarticulară a mâinilor, densitometria osoasă ultrasonografică cantitativă (QUS), absorbtimetria duală cu raze X (DXA).

Radiografia osoasă este utilizată în practica reumatologică pentru evaluarea structurilor osoase și a țesuturilor moi în scop de diagnostic și de apreciere a stadiului morfofuncțional osteoarticular. Radiografia standard oferă date despre forma și densitatea părților moi, forma, dimensiunile, densitatea și structura osoasă, despre interlinia articulară și poziția articulației. În cadrul studiului efectuat, copiii au fost supuși radiografiei mâinilor în incidență anteroposterioară, cu aprecierea următorilor indici: numărul pensărilor, numărul de eroziuni, indicele radiocarpian, indicele osteoporotic și scorul Sharp. Pentru determinarea scorului Sharp, a fost însumat scorul eroziunilor cu cel al îngustării spațiului articular la mâini. Pentru scorul de îngustare a spațiilor articulare, au fost evaluate articulațiile MCF I-V, CMC III-V, IFP II-V, spațiul os scafoid – trapez, os scafoid – capitat, os scafoid – radius, și s-au notat cu valori de la 0 la 4 (0 – normal, 1 – îngustare focală, 2 – îngustare uniformă <50%, 3 – îngustare uniformă ≥50% sau subluxație, 4 – anchiloză sau luxație). Punctajul maxim admis a fost de 4 per articulație. Pentru scorul eroziunilor, au fost evaluate articulațiile IFP I-V, MCF I-V, MC I suprafața articulară proximală, os trapez, scafoid, lunat, suprafața articulară a radiusului și ulnei și s-a notat de la 0 la 5 (0 – normal, 1 – eroziune mică, 2 – eroziune medie, 3 – eroziune mare, afectează peste 50% din articulație). Punctajul maxim = 5/articulație mână. Scorul total maxim: spațiu articular + eroziune mâini = 120+160=280. Radiografia mâinilor la copiii incluși în studiu a fost efectuată în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția de imagistică.

Densitometria este o metodă de măsurare cantitativă a densității minerale osoase cu ajutorul unei surse de radiații, utilizată în evaluarea osteopeniei/osteoporozei. Este o metodă net superioară radiografiei în aprecierea masei osoase.

Pentru evaluarea riscului de fracturi la pacienții lotului de cercetare, ca test de screening a fost efectuată **ultrasonografia cantitativă** (quantitative ultrasound – QUS) cu aparatul Sunlight Medical Ltd *Omnisense 7000S*, la nivelul scheletului periferic: radius și ulnă. QUS utilizează doi

transductori ce se deplasează de o parte și de alta a osului examinat. Este o metodă neinvazivă, nedureroasă și neiradiantă, fiind o alternativă la osteodensitometria cu raze X.

S-a calculat că riscul de fractură crește de aproximativ 1,5 ori pentru fiecare deviație standard în minus a DMO. Prin urmare, un copil cu scorul Z de -3 DS va avea un risc de fractură de $1,5 \times 3$ (4,5) ori mai mare decât un copil cu QUS normală. Conjugarea măsurării densității minerale osoase cu alți factori de risc crește valoarea predictivă a testului. QUS a fost efectuată în cadrul Asociației Medicale Teritoriale Centru, Centrul consultativ și de diagnostic.

Absorbțimetria duală cu raze X (osteodensitometria DXA) este o investigație neinvazivă ce utilizează fascicule de raze X și creează imagini ale corpului, fiind realizată preponderent pentru regiunea șoldului și coloana vertebrală sau întregul schelet.

Dispozitivul DXA emite radiații X de energie redusă, la nivelul osului ce urmează a fi examinat, sub forma a două fascicule diferite de energie. Un fascicul este absorbit de țesutul moale, iar altul – de os. Astfel, cantitatea totală de țesut moale este sustrasă din total, iar ceea ce rămâne este densitatea minerală osoasă.

În general, scanarea DXA este realizată la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale sau al șoldurilor. În cazul copiilor, se realizează scanarea scheletului integral.

Parametrii obținuți prin DXA sunt: CMO – conținutul mineral osos (BMC – bone mineral content), exprimat în grame de hidroxiapatită, pentru o zonă osoasă de interes și se corelează cu cantitatea de minerale din întregul organism, inclusiv de calciu; DMO – densitatea minerală osoasă (BMD – bone mineral density), exprimată în grame/cm^2 ; masa osoasă maximă (PBM – peak bone mass), indicator osos individual, determinat după încheierea maturăției scheletice (25 de ani), utilizat pentru definirea osteoporozei.

Conform Societății Internaționale pentru Densitometrie, la copii, pentru diagnosticul de osteoporoză/osteopenie se aplică scorul Z, care compară densitatea osoasă cu cea normală pentru o persoană de vârsta pacientului și cu dimensiunea corpului asemănătoare. Astfel, aprecierea densității osoase pe baza valorii scorului Z va fi:

- Scor Z >1 : normal;
- Scor Z $-1 \rightarrow -2,5$: osteopenie (densitate osoasă redusă);
- Scor Z $< -2,5$: osteoporoză.

Copiii lotului de cercetare care au prezentat rezultate cu scoruri $Z < -2,5$ la densitometria osoasă cu ultrasunet, au fost supuși examinării DXA în regim de corp integral la aparatul *Hologic Discovery A DXA Scan* în cadrul Centrului Medical *Excellence*.

Rezultatele investigațiilor paraclinice și examenelor imagistice au fost incluse în chestionarul de bază.

2.3. Metode de evaluare statistică a datelor obținute

În cadrul studiului au fost utilizate următoarele metode de cercetare: istorică, comparativă și biostatistică. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programelor *IBM SPSS Statistics* pentru Windows, versiunea 20, și *Microsoft Excel* 2010.

Pentru depistarea diferențelor statistice în frecvența variabilelor calitative (nominale, ordinale), ca prim pas, s-a aplicat criteriul χ^2 .

Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson a fost utilizat pentru compararea valorilor absolute sau a distribuțiilor de frecvență. Valoarea lui χ^2 obținută este definită ca valoare a lui „ χ^2 calculat”. Pentru a determina dacă între distribuția colectivității generale și cea a eșantionului studiat există sau nu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, este necesară valoarea lui „ χ^2 tabelar”, ținând seama de gradul de libertate și de pragul de semnificație cu care vrem să garantăm semnificația sau lipsa de semnificație dintre cele două distribuții de frecvențe. Prin „grad de libertate” în tabelul testului χ^2 se înțelege produsul dintre numărul rândurilor tabelului (în care am introdus distribuțiile de frecvență) minus 1 și numărul coloanelor acestui tabel minus 1:

$$GL = (NrR-1) - (NrC-1) \quad (4)$$

În cazurile în care restricțiile testului nu se respectau, și anume frecvența (numărul de observații) așteptată în fiecare celulă a tabelului era mai mică de 5, sau pentru tabele mai mari mai mult de 20% din celule aveau valori mai mici de 5, a fost aplicat testul exact al lui Fisher (Fisher's exact test), care este mai potrivit pentru un număr mic de observații.

Pentru identificarea diferențelor statistice în valorile medii, a fost aplicat criteriul t-Student, iar în cazurile în care s-a impus compararea a trei și mai multe valori, a fost efectuată analiza de varianță (ANOVA) unifactorială, cu calculul statisticii F.

O altă metodă statistică aplicată a fost aprecierea curbei ROC (receiver operating characteristic). Analiza curbilor ROC este utilă în interpretarea nivelurilor sensibilității și specificității și la determinarea valorilor critice ale variabilelor testate. Pe lângă aceasta, curbele

ROC sunt foarte ușor folosite pentru a compara eficacitatea de diagnostic a diferitelor teste altfel greu de comparat, deoarece în analiză sunt folosite măsuri comune, precum sensibilitatea și specificitatea.

Indicatorul principal al acurateții diagnosticului este aria sub curba ROC (ASC ROC). Cu cât aceasta se apropie de 1, cu atât testul analizat distinge mai clar între rezultatul pozitiv și cel negativ al variabilei dependente, pe când o arie de 0,5 arată că parametrul studiat nu este bun pentru a face o distincție între rezultate.

Scara folosită la descrierea ariei sub curbe pentru a interpreta capacitatea de diagnostic al variabilei studiate:

- 0.5-0.7 – foarte slabă,
- 0.7-0.8 – modestă,
- 0.8-0.9 – bună,
- 0.9-1 – excelentă.

Pentru a aprecia pragul eficienței de diagnostic a unui test de diagnosticare se folosesc mai multe criterii, cele mai ușor aplicabile fiind:

1. Distanța geometrică minimă: $d = \sqrt{(1 - \text{sensibilitatea})^2 + (1 - \text{specificitatea})^2}$;
2. Indicele Youden = $\max(\text{sensibilitatea} + \text{specificitatea} - 1)$.

Coeficientul de corelație liniară (simplă sau multiplă) al lui Bravais-Pearson apreciază legătura de dependență dintre două sau mai multe fenomene, sensul și intensitatea acesteia. În seriile statistice simple, când $n < 30$, coeficientul de corelație se obține raportând suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor primului fenomen și abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celui de al doilea fenomen, la rădăcina pătrată din produsul realizat între suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor primului fenomen și suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celui de al doilea, cu care se corelează. Valorile coeficientului de corelație oscilează între -1 și +1.

Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene, au fost utilizate următoarele criterii:

- ± 1 – corelație foarte puternică între fenomene;
- $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ – corelație puternică;

- $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – corelație medie;
- $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ – corelație slabă;
- 0 – inexistența legăturii între fenomene, ele evoluând independent unul de altul [36].

3. STUDIUL PARAMETRIILOR CLINICI ȘI DE LABORATOR AI DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu

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

Vârsta medie a copiilor în momentul includerii în studiu a constituit $131,15 \pm 55,22$ luni, vârsta medie la debutul maladiei fiind de $88,29 \pm 55,46$ luni (valoarea maximă – 202 luni, minimă – 7 luni), durata medie a bolii a fost de $45,90 \pm 44,42$ luni, cu valori cuprinse între maximum 170 de luni și minimum 1 lună, rezultate fără diferențe statistice în funcție de sex – $p > 0,05$ (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Repartizarea copiilor conform vârstei și sexului

	Băieți	Fete	Total
Număr	27	57	84
Vârsta medie, luni	$134,26 \pm 44,38$	$129,68 \pm 59,99$	$131,15 \pm 55,22$
Vârsta la debutul bolii, luni	$89,63 \pm 50,37$	$87,65 \pm 58,13$	$88,29 \pm 55,46$
Durata maladiei, luni	$46,44 \pm 35,51$	$45,65 \pm 48,36$	$45,90 \pm 44,42$
$p > 0,05$			

Analiza repartizării subiecților cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei a arătat că majoritatea copiilor ($n = 42$) au dezvoltat forma oligoarticulară a AJI, urmată de forma poliarticulară ($n = 32$) și apoi de forma sistemică ($n = 10$), (figura 3.1).

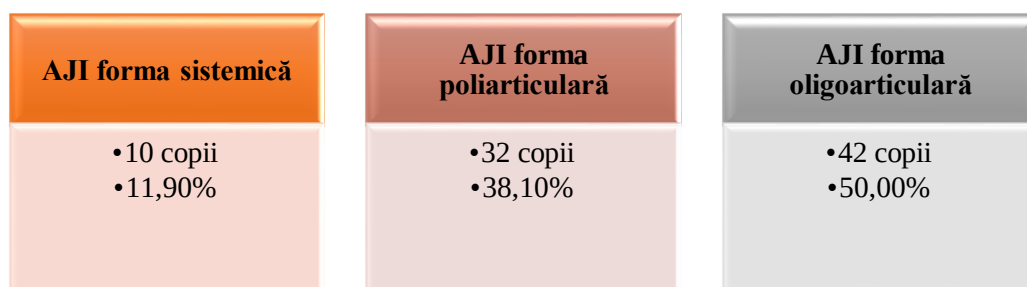


Figura 3.1. Distribuția copiilor din lotul general de studiu în funcție de forma evolutivă a AJI

Analiza repartiției copiilor după sexe și forma evolutivă a maladii a identificat că în artrita juvenilă idiopatică de formă sistemică predomină băieții (22,22%), în AJI de formă poliarticulară prevalau fetele (42,11%) comparativ cu băieții (29,63%). Este de menționat că, în cazul AJI de formă oligoarticulară, fete au fost în număr de 29 (50,88%), iar băieți – 13 (48,15%).

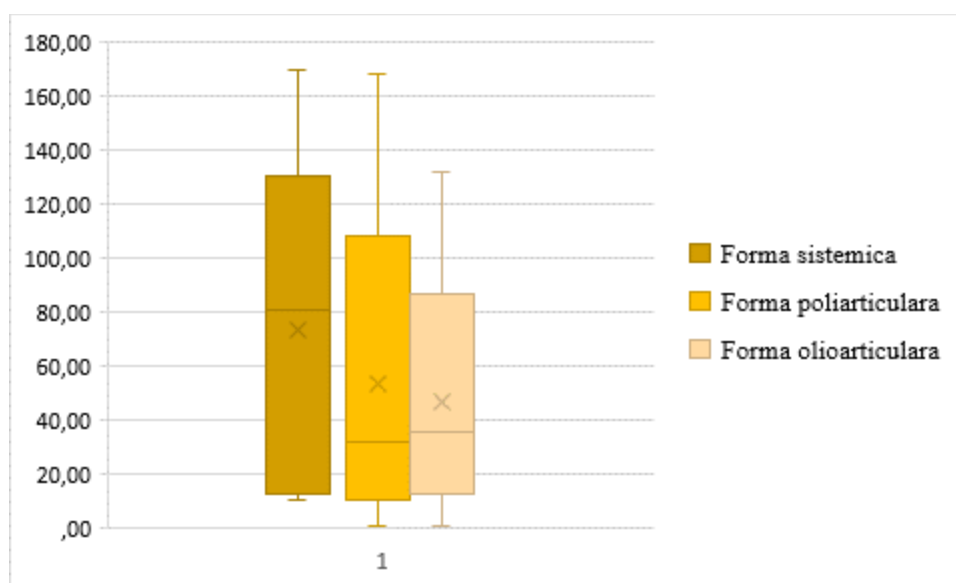


Figura. 3.2. Repartizarea copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de vârsta medie

Rezultatele analizei vârstei la debutul bolii și a duratei medii a maladii copiilor repartizați în funcție de formele clinice ale AJI sunt prezentate în tabelul 3.2, cu valori statistic nesemnificative ($p > 0,05$).

Tabelul 3.2. Structura copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de vârsta medie, vârsta la debutul maladiei și durata medie a bolii

Parametri	AJI forma sistemică (nr. copii)	AJI forma poliarticulară (nr. copii)	AJI forma oligoarticulară (nr. copii)
Băieți/fete, nr.	6/4	8/24	13/29
Vârsta medie, luni	117,2±66,94	148,13±50,13	121,55±54,06
Vârsta medie la debutul bolii, luni	69,90±45,06	96,03±53,87	86,76±58,78
Durata bolii, luni	81,00±52,26	48,13±48,96	35,86±34,27

Vârsta medie la debutul bolii la copiii cu forma sistemică a AJI a constituit $69,90 \pm 45,06$ luni, la copiii cu forma poliarticulară – $96,03 \pm 53,87$ luni, iar la cei cu forma oligoarticulară – $86,76 \pm 58,78$ luni (*figura 3.3*).

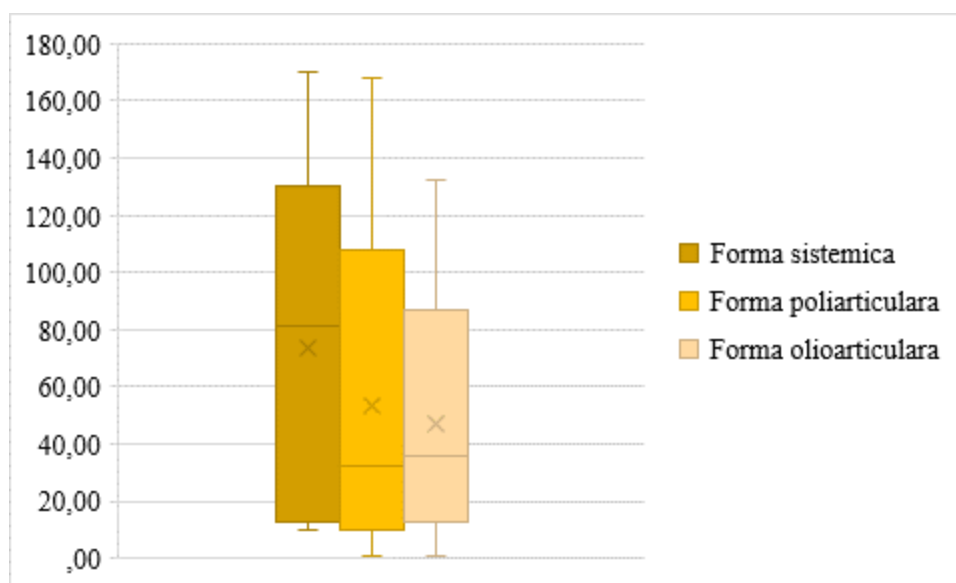


Figura 3.3. Repartizarea copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de vârsta medie la debutul bolii

Copiii cu forma sistemică a AJI au prezentat o durată a bolii mai mare în momentul includerii în studiu – $81,00 \pm 52,26$ luni, fiind urmați de copiii cu forma poliarticulară – $48,13 \pm 48,96$ luni, apoi de cei cu forma oligoarticulară – $35,86 \pm 34,27$ luni, diferențe statistic nesemnificative – $p > 0,05$ (*figura 3.4*).

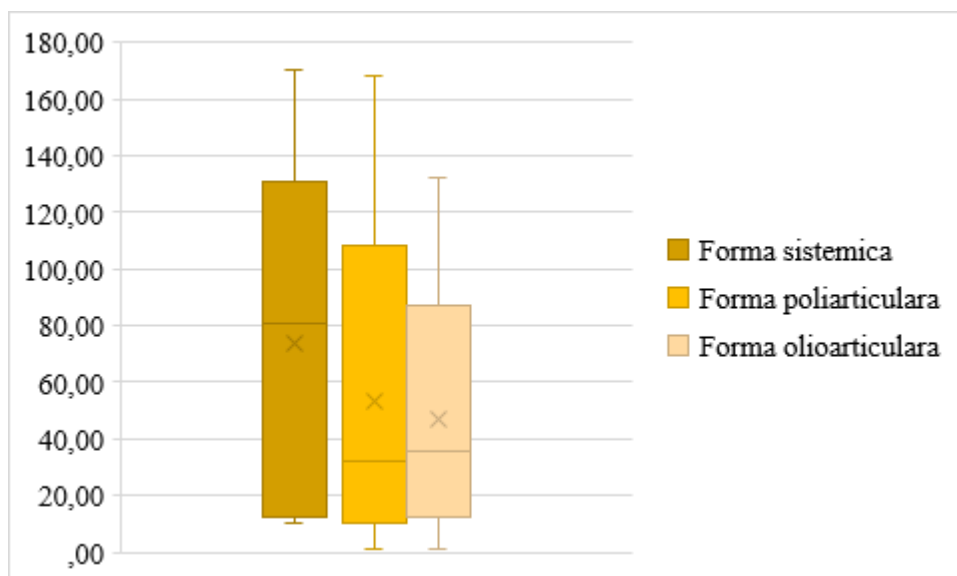


Figura 3.4. Repartizarea copiilor după formele clinice ale AJI în funcție de durata bolii

Analiza lotului de copii cu durata bolii <24 de luni a stabilit un număr total de 41 de copii, dominant fiind numărul de fete – 31, comparativ cu băieții, care au fost în număr de 10 (*Anexa 2*).

Media vârstei băieților cu durata bolii <24 de luni în momentul includerii a constituit $129,90 \pm 46,57$ luni, comparativ cu media fetelor – $122,58 \pm 61,26$ luni, media întregului lot fiind de $124,37 \pm 57,56$ luni (*figura 3.5*), rezultate statistice nesemnificative ($p > 0,05$).

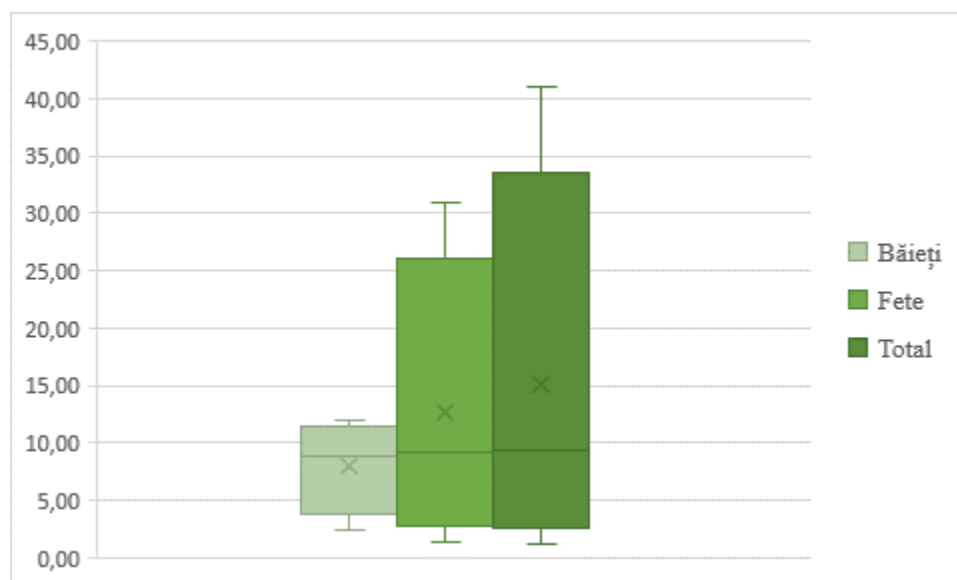


Figura 3.5. Repartizarea copiilor cu durata bolii <24 de luni pe sexe în funcție de vârsta medie în momentul includerii în studiu

Analiza vârstei medii la debutul bolii în funcție de sex la copiii cu AJI cu durata bolii <24 de luni nu a atestat valori statistic semnificative, la băieți aceasta constituind $118 \pm 46,72$ luni, la fete – $108,52 \pm 61,56$ luni, per total pe lot constituind $110,83 \pm 57,89$ luni (*figura 3.6*).

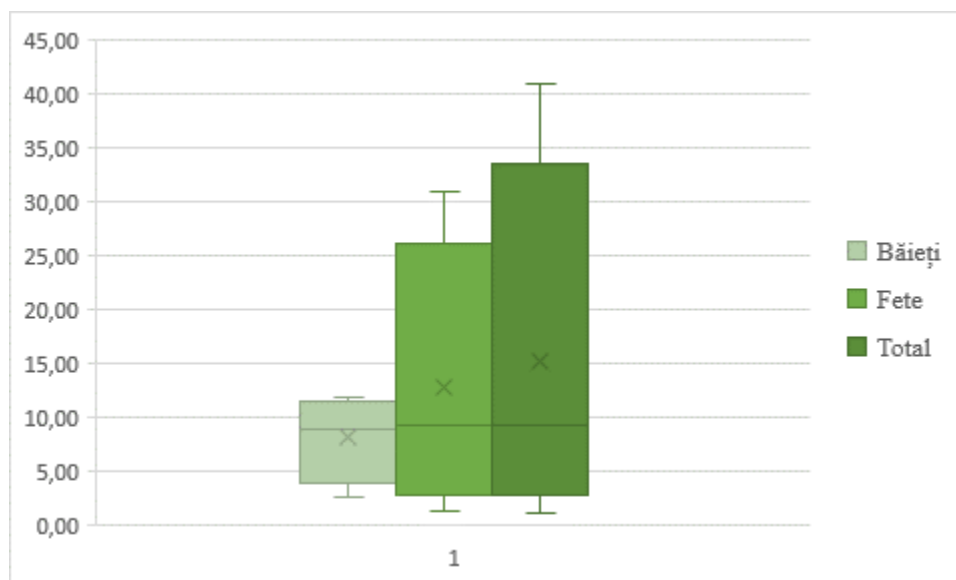


Figura 3.6. Repartizarea copiilor cu durata bolii <24 de luni pe sexe în funcție de vârsta la debutul bolii

Durata medie a maladiei în lotul copiilor cu durata bolii <24 de luni nu a marcat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$) în grupurile pe sexe, la băieți constituind $11,90 \pm 7,87$ luni, iar la fete – $11,23 \pm 7,18$ luni (*figura 3.7*).

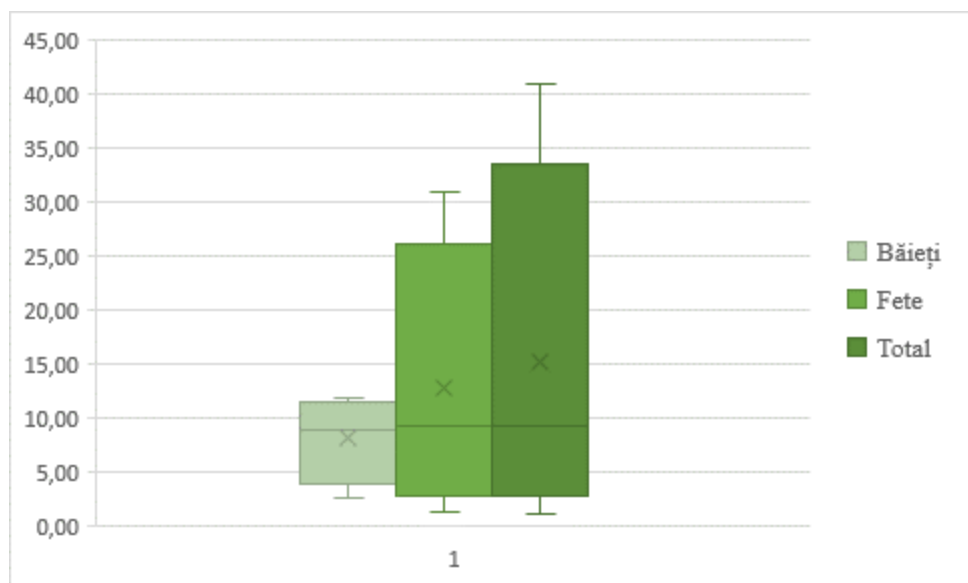


Figura 3.7. Repartizarea copiilor cu durata bolii <24 de luni pe sexe în funcție de durata maladiei

În grupul copiilor cu durata bolii mai mare de 24 de luni (n=43 de copii) au prevalat fetele (n=26) în comparație cu băieții (n=16), (Anexa 2). Vârsta medie în grup a constituit $137,63 \pm 52,76$ luni, fetele având media mai mare comparativ cu băieții: $138,15 \pm 58,48$ luni versus $136,82 \pm 44,30$ luni. Durata medie a maladiei a constituit $78,81 \pm 39,71$ luni, o valoare medie mai mare prezentând fetele în acest grup – $86,69 \pm 44,22$ luni ($p > 0,05$).

Analiza valorilor medii separat pe sexe în grupul copiilor cu durata bolii <24 de luni și în cel cu durata >24 de luni a determinat diferențe statistice veridice – $p < 0,05$ (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Repartizarea pe sexe a copiilor cu AJI cu durata bolii <24 de luni și >24 de luni

Parametri	Băieți		Fete	
	Durata maladiei		Durata maladiei	
	<24 luni	>24 luni	<24 luni	>24 luni
Vârsta, luni	$129,90 \pm 46,57$	$136,82 \pm 44,30$	$122,58 \pm 61,26$	$138,15 \pm 58,48$
Vârsta la debutul bolii, luni	$118,0 \pm 46,72$	$72,94 \pm 45,79$	$108,52 \pm 61,56$	$62,77 \pm 42,87$
Durata bolii, luni	$11,90 \pm 7,87$	$66,76 \pm 28,80$	$11,23 \pm 7,18$	$86,69 \pm 44,22$

Din datele tabelului 3.3 constatăm că la băieții și fetele cu durata bolii mai mică de 24 de luni vârsta medie constituie $118,0 \pm 46,72$ luni versus $108,52 \pm 61,56$ luni, iar vârsta la debutul maladiei la băieții și fetele care au avut o durată a maladiei mai mare de 24 de luni este de $72,94 \pm 45,79$ luni și versus $62,77 \pm 42,87$ luni. Astfel, rezultatele repartizării copiilor pe sexe în

funcție de durata bolii demonstrează că atât la băieții, cât și la fetele cu durata bolii >24 luni, vârsta la debut este cu mult mai mică comparativ cu vârsta copiilor cu durata bolii <24 luni, $p<0,05$ (figura 3.8).

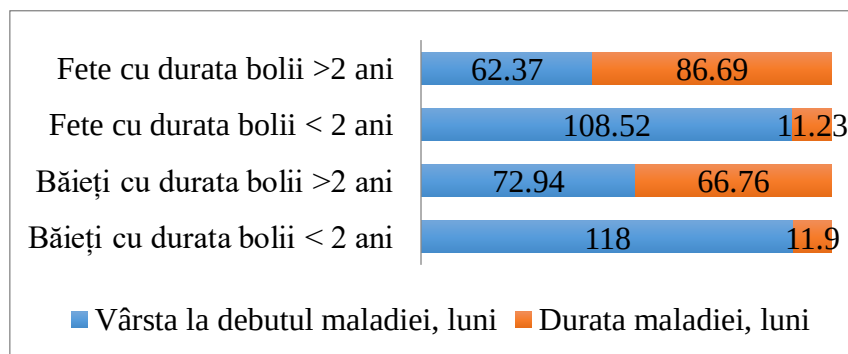


Figura 3.8. **Repartizarea copiilor pe sexe în funcție de durata bolii**

Analiza repartizării pe sexe a copiilor cu AJI în funcție de tratamentul cu glucocorticosteroizi a identificat că au fost mai multe fetițe decât băieți: 18 versus 11 (Anexa 3).

În total au fost 29 (34,52%) de copii cu tratament cu glucocorticosteroizi, media vârstei acestora fiind de $129,75 \pm 62,88$ luni, băieții având o medie de vârstă mai mare în momentul includerii în studiu – $151,30 \pm 43,86$ luni, comparativ cu fetițele – $117,78 \pm 69,55$ luni (figura 3.9).

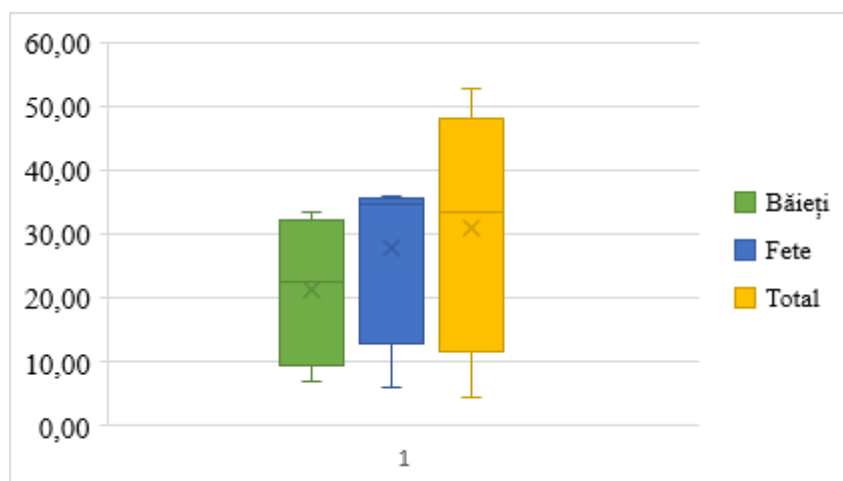


Figura 3.9. **Repartizarea copiilor cu tratament GCS pe sexe în funcție de vârsta medie**

Vârsta medie la debutul bolii în acest lot de copii a constituit $65,32 \pm 48,79$ luni, vârsta la fete la debut fiind mai mică decât cea a băieților – 55,33 luni vs 83,30 luni (figura 3.10).

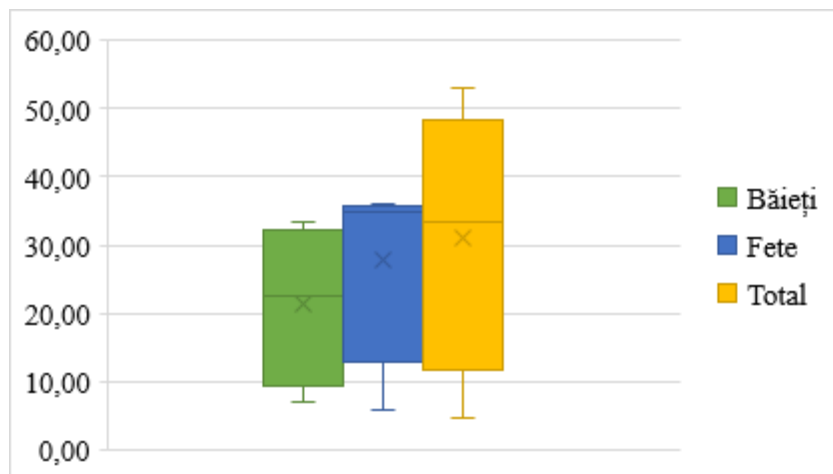


Figura 3.10. Repartizarea copiilor cu tratament GCS pe sexe în funcție de vârsta la debutul bolii

Durata medie a maladiei la copiii cu AJI supuși tratamentului cu GCS a constituit $72,54 \pm 52,89$ luni (figura 3.11)

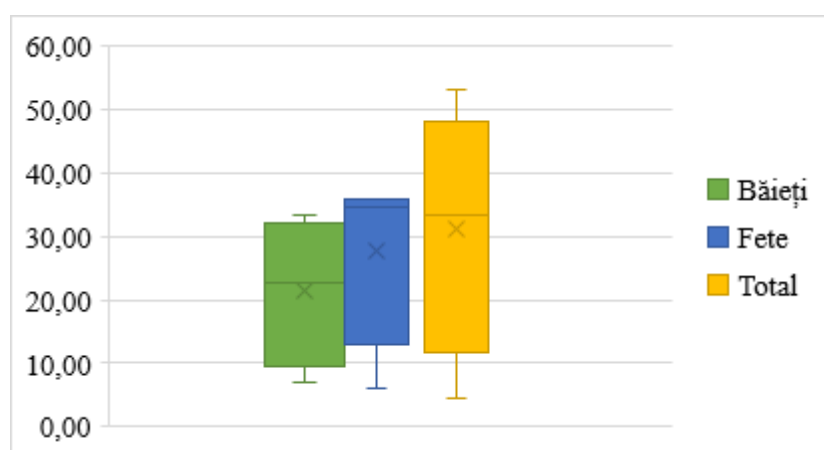


Figura 3.11. Repartizarea copiilor cu tratament GCS pe sexe în funcție de durata bolii

În grupul de studiu al pacienților cu AJI care nu au urmat tratament cu glucocorticoستيروizi au fost incluși 55 de copii, dintre care 17 băieți și 38 de fete (Anexa 3). Vârsta medie în acest grup a constituit $130,72 \pm 50,89$ luni, prevalând fetele cu media de $133,78 \pm 54,59$ luni. Sexul feminin a prevalat și în ceea ce ține de vârsta la debutul bolii – $99,42 \pm 58,45$ luni, comparativ cu sexul masculin – $93,35 \pm 46,56$ luni. Durata bolii în acest grup a constituit în medie $33,98 \pm 32,94$ luni, valoare ce nu prezintă importanță statistică ($p > 0,05$).

La compararea pe sexe a grupurilor cu tratament GCS și fără acest tratament, am obținut diferențe statistice veridice ($p < 0,05$). Astfel, băieții care au primit tratament cu GCS au prezentat

o durată medie a bolii mai mare, comparativ cu cei fără tratamentul respectiv: $68,60 \pm 36,72$ luni vs $33,41 \pm 28,33$ luni. Analiza sexului feminin a constatat faptul că fetele care au avut tratament cu GCS au prezentat o durată medie a bolii mai mare – $74,72 \pm 60,95$ luni, comparativ cu cele din grupul fără tratament cu GCS – $34,25 \pm 35,29$ luni, pe când o vârstă mică la debutul bolii au prezentat fetele din grupul cu terapie cu GCS – $55,33 \pm 41,01$ luni față de cele din grupul care nu a primit acest tratament – $99,42 \pm 58,45$ luni (figura 3.12).

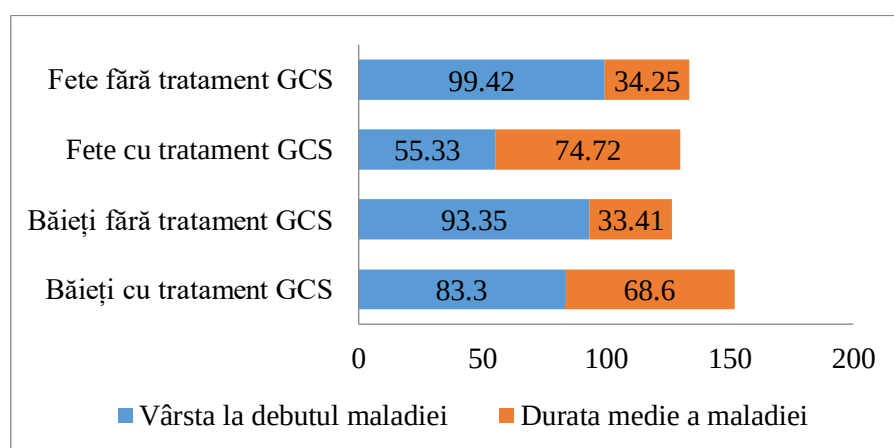


Figura 3.12. **Repartizarea copiilor pe sexe în funcție de vârsta la debutul bolii și de durata bolii**

3.2. Rezultatele studiului spectrului manifestărilor clinice

Ne-am propus să includem în chestionarul elaborat și administrat de noi itemi care descifrează în detaliu anamneza, pentru a evidenția manifestările timpurii ale dereglării mineralizării osoase la copiii cu AJI. Pornind de la premisa că intervalul dintre debutul maladiei și stabilirea diagnosticului clinic, respectiv durata maladiei și a tratamentului GCS, la acești copii sunt variate, am analizat manifestările clinice ale densității mineralizării osoase la debutul bolii, pentru a facilita stabilirea diagnosticului cât mai devreme, în special la nivelul asistenței medicale primare.

Analiza simptomatologiei clinice a posibilei dereglări a mineralizării osoase la copiii cu AJI incluși în studiu a determinat că cele mai frecvente manifestări, în majoritatea cazurilor, sunt: osalgiile la nivelul oaselor tubulare lungi (83,34%), fragilitatea unghiilor (63,1%), dorsalgiile toracolombare (59,52%), cervicale (38,1%), urmate de subțierea unghiilor (32,53%) și dereglarea ținutei (24,1%), rezultate prezentate în tabelul 3.4.

S-a constatat că la fete manifestările clinice au fost mai frecvente, comparativ cu băieții. Din simptomele clinice ale dereglării mineralizării osoase, osalgiile au constituit 89,29% cazuri la fete și 74,07% cazuri la băieți, fragilitatea unghiilor – 77,19% fete versus 33,33% băieți, durerile toracolombare – 63,16% fete vs 51,85% băieți. Diferențe statistic semnificative pe sexe au prezentat următoarele manifestări clinice: fragilitatea unghiilor – 77,19% fete vs 33,33% băieți ($\chi^2=5,722$, $gl=1$, $p<0,000$) și subțierea unghiilor – 41,07% fete și 14,81% băieți ($\chi^2=15,136$, $gl=1$, $p<0,000$), (figura 3.13).

Tabelul 3.4. Manifestările clinice ale dereglării mineralizării osoase în lotul general de cercetare

Manifestările clinice	Prezente, nr. copii	%
Dureri de-a lungul oaselor lungi	70	84,34%
Unghii fragile	53	63,10%
Dureri toracolombare	50	59,52%
Dureri în regiunea cervicală	32	38,10%
Unghii subțiate	27	32,53%
Dereglare de ținută	20	24,10%
Căderea părului	15	17,86%
Deformații ale cutiei toracice	7	8,54%
Dureri în piept	3	3,57%

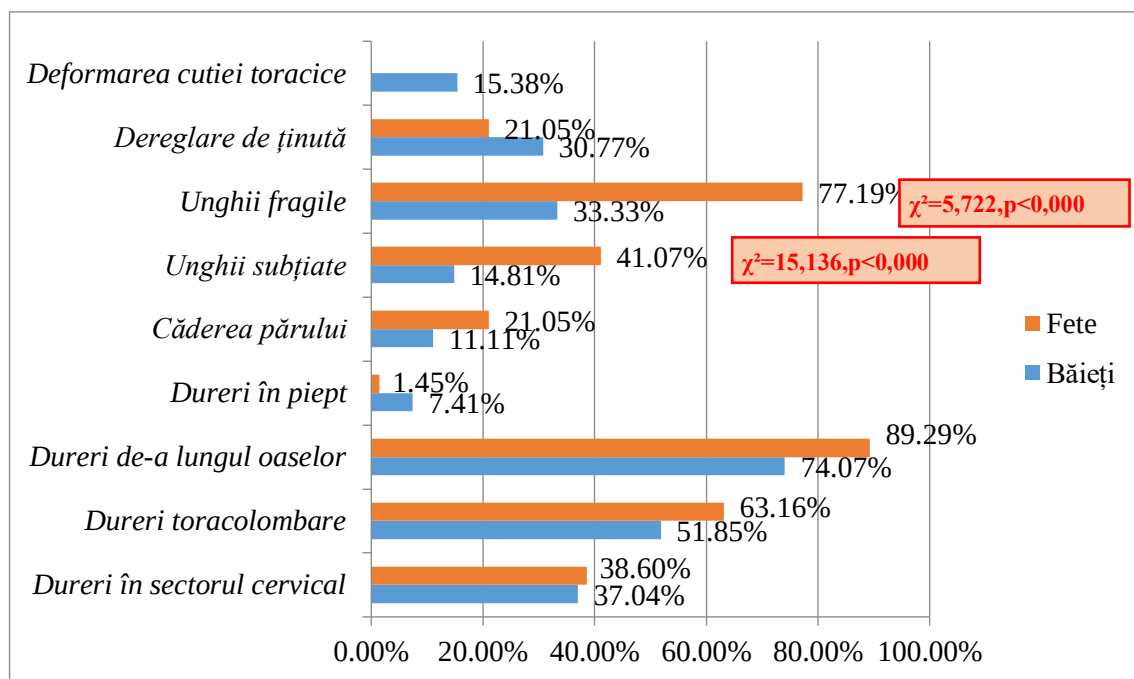


Figura 3.13. Pondere manifestărilor DMO la copiii cu AII pe sexe

Am considerat importantă analiza simptomelor clinice în funcție de durata maladiei, tipul de tratament și formele clinice ale maladiei. Astfel, datele obținute la analiza manifestărilor clinice ale dereglării mineralizării osoase la copiii cu AII în funcție de durata maladiei demonstrează că la cei cu durata bolii >24 de luni manifestările clinice sunt mai evidente decât la cei cu durata <24 de luni (figura 3.14). Cel mai frecvent semn clinic descris de pacienții cu durata bolii >24 de luni a fost osalgia, prezentă la 88,1% din copii, comparativ cu 80,49% de copii cu durata bolii <24 de luni, fragilitatea unghiilor – 74,42% vs 51,22%, iar durerile toracolombare – 67,44% vs 51,22%, rezultatele ne reprezentând diferențe statistic semnificative ($p > 0,005$).

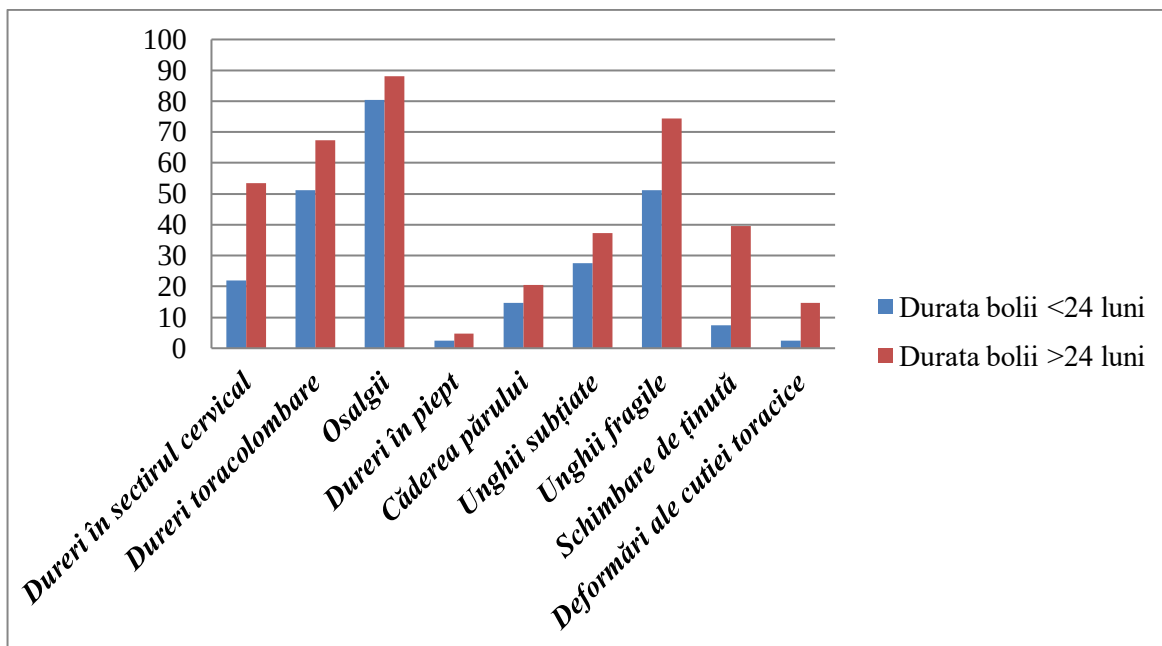


Figura 3.14. Manifestările clinice semnalate în DMO la copii cu AJI în dependență de durata bolii

Din datele prezentate în figura 3.15 rezultă că în lotul de copii care supuși tratamentului cu glucocorticosteroizi, manifestările clinice au fost mai pronunțate decât în lotul celor fără astfel de tratament.

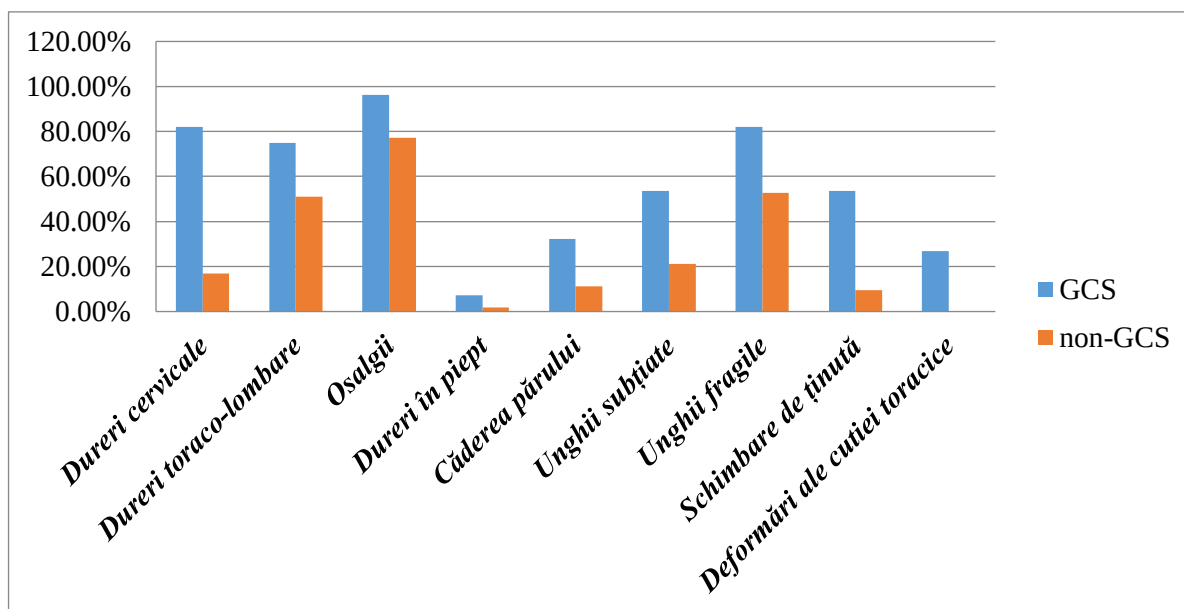


Figura 3.15. Repartizarea manifestărilor clinice ale DMO la copiii cu AJI în funcție de tipul de tratament

Copiii din lotul cu tratament cu GCS au prezentat dureri de-a lungul oaselor lungi în 96,30% cazuri, unghii fragile – 82,14%, dorsalgii cervicale – 82,14%, dureri toracolombare – 75%,

subțierea unghiilor – 53,57% cazuri. Comparativ cu pacienții care nu au urmat terapie cu GCS, manifestările clinice descrise de copiii cu AJI au fost predominant dureri de-a lungul oaselor lungi – 77,36%, fragilitate a unghiilor – 52,83%, dorsalgiile toracolombare – 50,94%, unghii subțiate – 21,15%.

Analiza comparată prin prisma manifestărilor clinice între aceste două grupuri, în funcție de tratamentul urmat, a determinat diferențe semnificative statistic după următoarele simptome: dureri cervicale, dureri toracolombare, osalgii, căderea părului, fragilitatea și subțierea unghiilor, dereglări de ținută. Astfel, dureri cervicale au fost acuzate de 23 (82,14%) de 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 statistic semnificativă ($p < 0,01$, $\chi^2 = 32,551$, $gl = 1$). Durerile toracolombare au fost prezente la 21 (75%) de copii cu tratament GCS, versus 27 (50,94%) fără acest tratament ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,392$, $gl = 1$), osalgiile fiind prezente la 26 (96,30%) pacienți cu terapie GCS și la 41 (77,36%) fără tratamentul dat ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,714$, $gl = 1$). Alte manifestări clinice care au prezentat diferență statistică au fost: căderea părului, raportată de 9 (32,14%) copii cu tratament GCS și 6 (11,32%) copii fără această terapie ($p < 0,05$); subțierea unghiilor – 15 (53,57%) copii cu GCS și 11 (21,15%) fără tratament GCS ($p < 0,01$, $\chi^2 = 8,719$, $gl = 1$); fragilitatea unghiilor – 23 (82,14%) pacienți cu terapie GCS și 28 (52,83%) fără terapie cu GCS ($p < 0,01$, $\chi^2 = 6,751$, $gl = 1$); deformări ale cutiei toracice – 15 (53,57%) copii din grupul cu tratament GCS și 5 (9,62%) din grupul fără acest tratament ($p < 0,01$, $\chi^2 = 18,755$, $gl = 1$).

Ponderea manifestărilor clinice ale dereglării mineralizării osoase în funcție de formele clinice ale AJI sunt prezentate în figura 3.16. Astfel, observăm că, în toate cele trei grupuri de studiu, copiii au descris manifestări precum osalgiile, dorsalgiile și fragilitatea unghiilor. Din datele prezentate constatăm că durerile în sectorul cervical al coloanei vertebrale și osalgiile au fost prezente în 10 (100%) cazuri la copiii cu AJI forma sistemică, fragilitatea unghiilor – în 9 (90%) cazuri, dorsalgiile toracolombare – în 8 (80%) cazuri, urmate de alte simptome mai puțin pronunțate: subțierea unghiilor – 6 (60%) cazuri, căderea părului și dereglare de ținută – 4 (40%), dureri în piept – 3 (3%), deformare toracică – 2 (20,22%) cazuri.

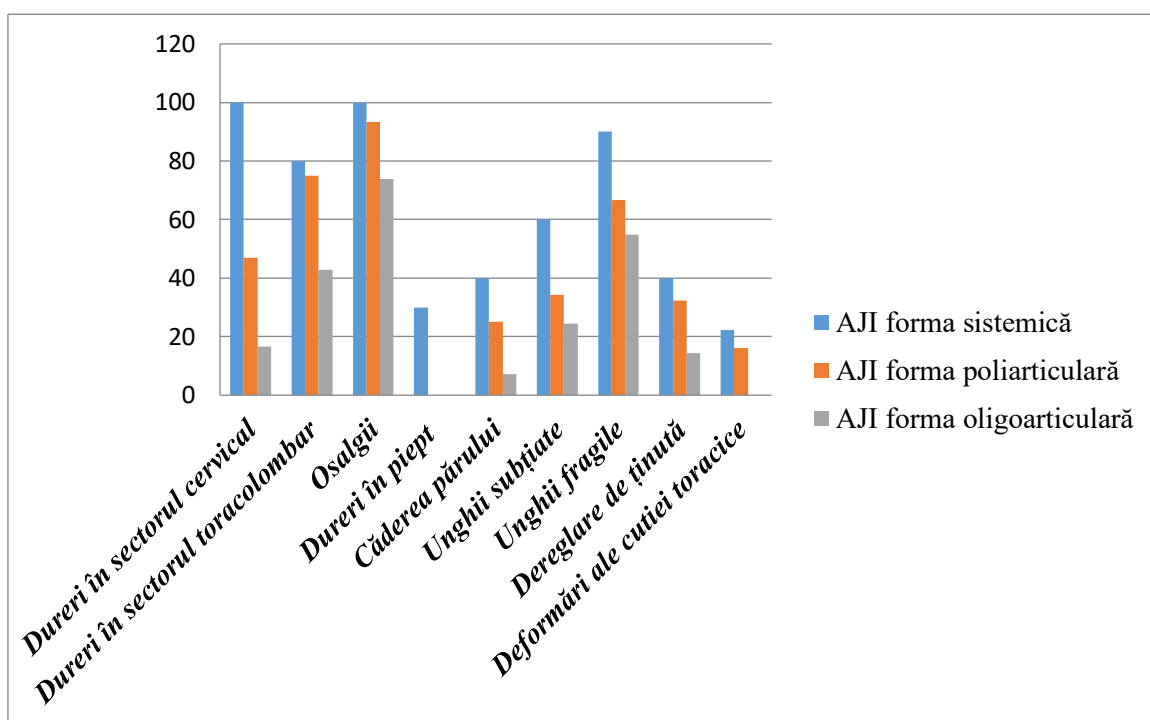


Figura 3.16. Repartizarea manifestărilor clinice ale DMO la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei

Valori cu semnificație statistică evidentă am obținut la analiza manifestărilor clinice în loturile de copii cu AJI forma poliarticulară și cea oligoarticulară după simptome ca: dureri în sectorul cervical – 15 (46,88%) cazuri în lotul cu AJI poliarticulară, 7 (16,67%) cazuri în lotul AJI oligoarticulară ($p < 0,001$, $\chi^2 = 25,474$, $gl = 2$); dureri toracolombare – 24 (75%) cazuri lotul AJI poliarticulară, 18 (42,86%) cazuri lotul AJI oligoarticulară ($p < 0,05$, $\chi^2 = 9,764$, $gl = 2$); osalgii au fost atestate în 29 (93,55%) cazuri la copiii cu AJI poliarticulară și în 31 (73,81%) cazuri la cei cu forma oligoarticulară ($p < 0,05$, $\chi^2 = 7,372$, $gl = 2$). Căderea părului a prezentat valori cu semnificație statistic semnificativă la pacienții cu forma sistemică și cea oligoarticulară a AJI: 4 (40%) cazuri și, respectiv, 3 (7,14) cazuri ($p < 0,05$, $\chi^2 = 7,743$, $gl = 2$). Alte simptome clinice descrise ale DMO nu au prezentat valori statistic semnificative ($p > 0,05$): subțierea unghiilor – 11 (34,38%) copii cu AJI forma poliarticulară, 10 (24,39%) copii cu forma oligoarticulară; fragilitatea unghiilor – 21 (65,63%) cazuri în lotul copiilor cu AJI poliarticulară și 23 (54,76%) în lotul celor cu AJI forma oligoarticulară; dereglare de ținută – 10 (32,26%) copii cu AJI poliarticulară și 6 (14,29%) cu AJI oligoarticulară, cazuistic fiind descrise deformări ale cutiei toracice la 5 (16,13%) copii cu AJI forma poliarticulară.

Dintre factorii hormonali studiați la copiii din lotul general, cele mai evidente manifestări prezentate au fost algodismenoreea, relatată în 50% cazuri (13 fete) în lotul general și în 75% cazuri (6 fete) în lotul de copii cu tratament GCS; menarhă întârziată au raportat 5,26% (2 fete), valori fără semnificație statistică ($p>0,05$).

În conformitate cu obiectivele trasate, am continuat investigația în ideea de a aprofunda cunoștințele privind caracteristica posibilelor complicații ale osteoporozei/osteopeniei, de o importanță majoră fiind fracturile. Am studiat prevalența fracturilor la copiii incluși în cercetare și am constatat că fracturi vertebrale a prezentat 1 fetiță din lotul general, aceasta fiind supusă 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 (29,63%) băieți și 11 (19,30%) fete.

Analiza tipurilor de fracturi atestate la copiii cercetați este redată în tabelul 3.5, un impact major prezentând fractura la nivel de radius și de ulnă, numărul fracturilor radiale fiind de 2,5 ori mai mare decât al celor ulnare: 12 (60%) versus 5 (25%).

Tabelul 3.5. Ponderea fracturilor la copiii cu AJI

	Lotul general, nr. copii	%
Fracturi atraumatice/traumatisme minore	19	22,62
Numărul fracturilor în antecedente:		
1 fractură	16	80
2 fracturi	4	20
Fracturi duble	2	10
Localizarea fracturilor:		
Radius	12	60
Ulnă	5	25
Tibie	3	15
Radiocarpian	1	5
Falange	1	5
Lombare	1	5
Metatarsotarsian	1	5
Fibulă	1	5
Femur	1	5

Observăm că 4 (20%) dintre copiii care au prezentat fracturi au avut în anamneză fracturi repetate, iar 2 (10%) copii au raportat fracturi duble (*tabelul 3.5*).

Distribuția fracturilor în funcție de sex în lotul general de studiu este prezentată în figura 3.17.

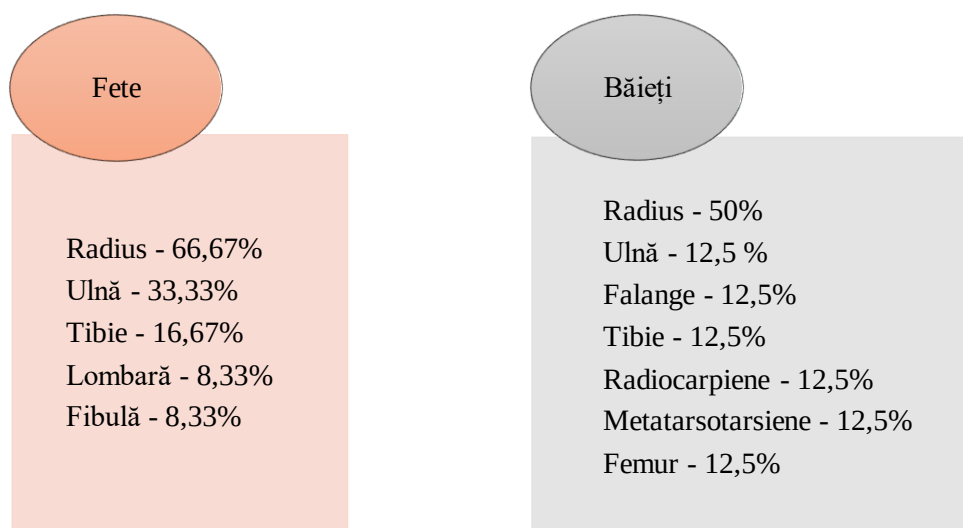


Figura 3.17. **Localizarea fracturilor la copiii cu AJI pe sexe**

Putem menționa că distribuția fracturilor în funcție de sexul copiilor este neuniformă, cu o incidență majoră a fracturilor la nivel de radius – 8 (66,67%) cazuri la fete și 4 (50%) la băieți. Cuantificând succesiv rezultatele obținute, am atestat ponderea frecvenței fracturilor pe sexe: la fete – fracturi preponderent la nivel de radius (66,67%), ulnă (33,33%), tibie (16,67%), fracturi lombare (8,33%) și la nivel de fibulă (8,33%), iar la băieți – fracturi la nivel de radius (50%), ulnă (12,5%), falange (12,5%), tibie (12,5%), metatarsotarsiene (12,5%). Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două loturi în spectrul fracturilor.

Am analizat cu atenție prevalența fracturilor la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei, tipul de tratament (cu sau fără GCS) și forma clinică a maladiei (*figurile 3.18–3.20*). La compararea loturilor de studiu în funcție de durata bolii, am constatat că pacienții cu durata bolii <24 de luni au prezentat un număr total de 6 fracturi, predominant la nivelul radiusului – 5 (83,33%) cazuri și metatarsotarsiene – 1 (16,67%) caz, toate aceste 6 (14,63%) cazuri fiind rezultatul traumatismelor minore, date cu valoare statistic nesemnificativă, comparative cu pacienții cu durata bolii >24 de luni ($p>0,05$, $\chi^2=11,026$, $gl=9$).

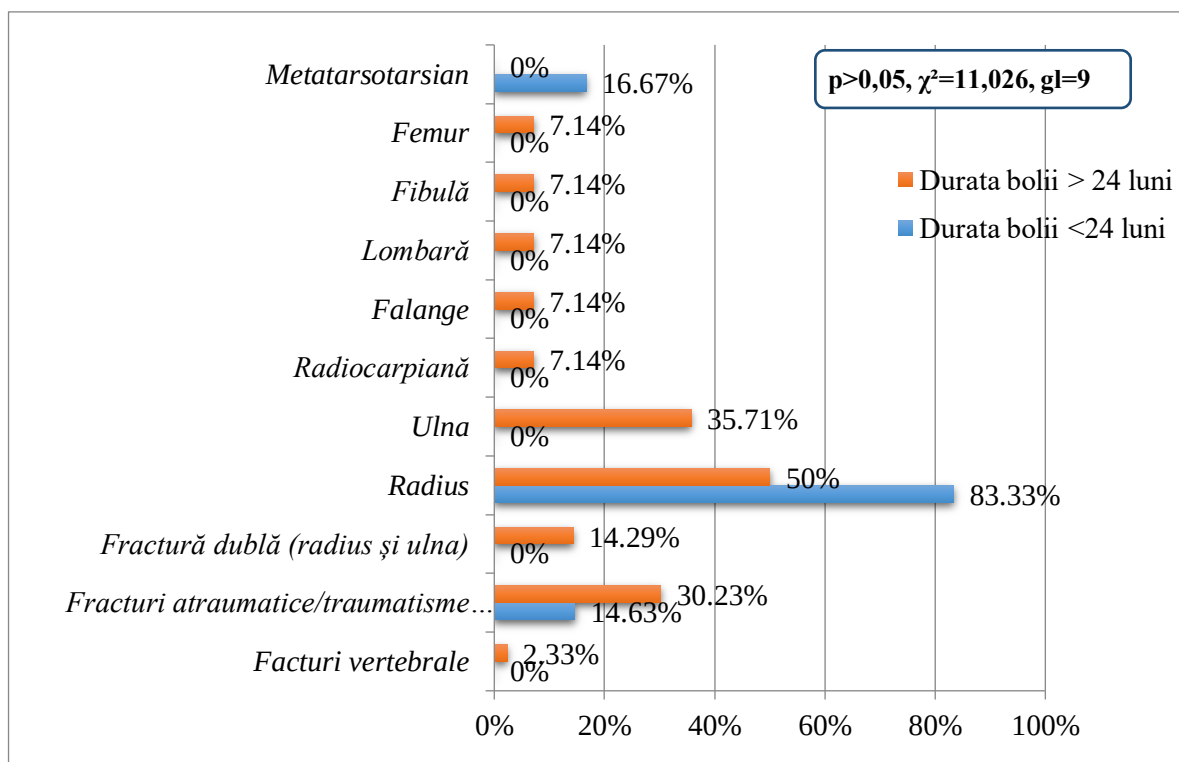


Figura 3.18. **Repartizarea fracturilor la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei**

Analizând totalul de 14 fracturi din lotul pacienților cu durata bolii >24 de luni, am observat o distribuție mai diversă a acestora. Astfel, predomină fracturile la nivel de radius – 7 (50%) cazuri, ulnă – 5 (35,71%) cazuri, distribuție uniformă prezentând fracturile la nivel de femur, fibulă, cele lombare, radiocarpene și ale falangelor – câte 1 (7,14%) caz ($p>0,05$). În lotul copiilor cu durata bolii >24 de luni, în 2 (14,29%) cazuri au fost fracturi duble și în 13 (30,23%) cazuri fracturile au survenit în urma traumatismelor minore, practic un număr dublu față de lotul pacienților cu durata maladiei <24 de luni, ceea ce se explică prin vulnerabilitatea țesutului osos supus procesului inflamator un timp îndelungat.

Analizând fracturile în lotul copiilor supuși tratamentului GCS și în lotul celor fără tratament GCS, nu au fost obținute rezultate cu valori statistice semnificative ($p>0,05$). Lotul cu tratament GCS a prezentat 11 cazuri de fracturi, iar lotul fără tratament – 8 cazuri. La compararea celor două loturi din punctul de vedere al localizării fracturilor, am constatat următoarele: în ambele loturi prevalează fracturile la nivel de radius: 6 (54,55%) cazuri în lotul cu tratament GCS și 5 (62,50%) cazuri în cel fără acest tratament. Un număr mai mic de fracturi, dar distribuit uniform, a fost constatat la copiii care au primit tratament GCS – fracturi lombare, femurale și falangiene câte 1 (9,09%) caz, pe când la copiii fără GCS – fracturi la nivel de fibulă, oase

metatarsotarsiene și radiocarpiene – câte 1 (12,5%) caz (figura 3.19). De consemnat valoarea statistic semnificativă a diferențelor depistate între loturile de pacienți cu tratament GCS și fără acest tratament pentru prezența fracturilor prin traumatisme minore/atraumatice – 35,51% sau 10 cazuri și, respectiv, 15,09% sau 8 cazuri ($p<0,05$, $\chi^2=4,507$, $gl=1$).

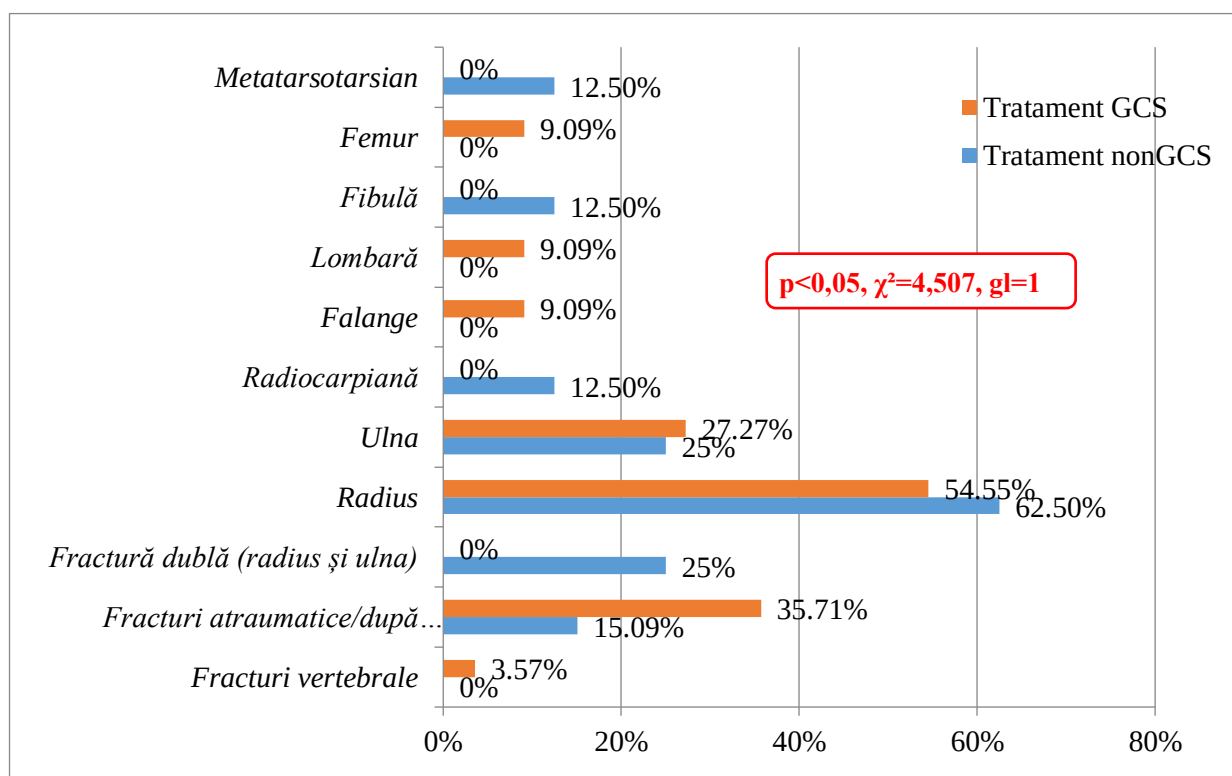
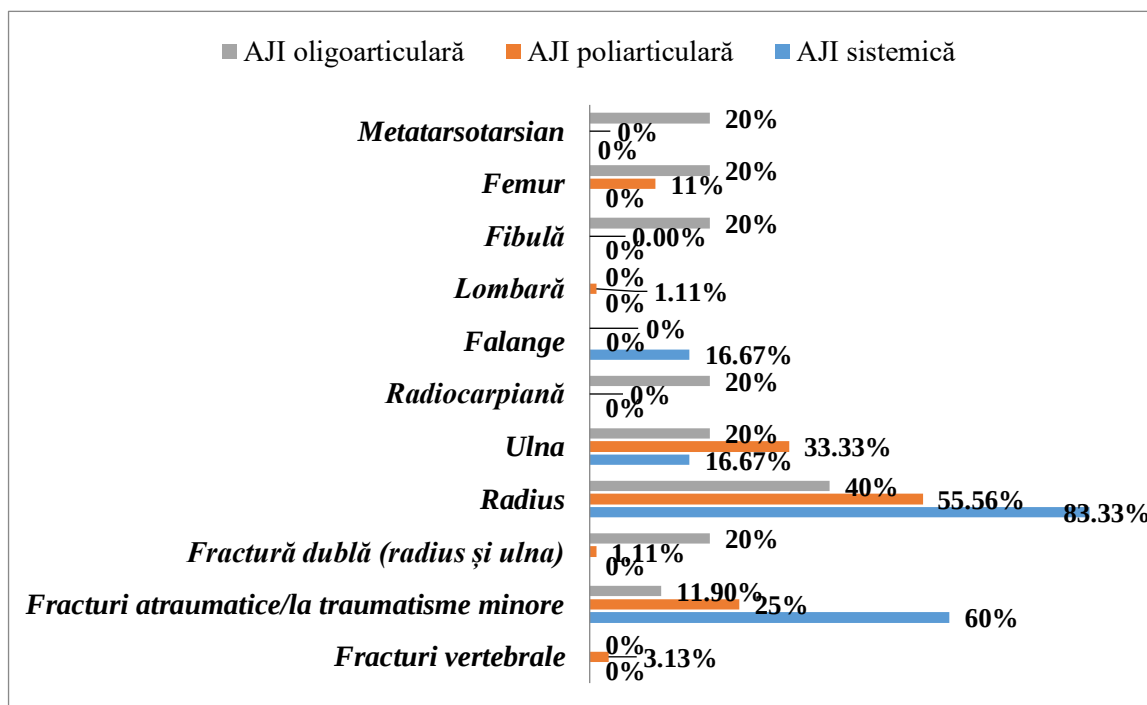


Figura 3.19. Distribuția fracturilor la copiii cu AJI în funcție de tratament

Sinteza distribuției fracturilor în funcție de forma clinică a AJI prezintă practic date similare loturilor de studiu expuse mai sus, valori statistic nesemnificative ($p>0,05$). Cele mai multe cazuri de fracturi au fost înregistrate în lotul copiilor cu AJI forma poliarticulară – 9 cazuri, urmat de lotul cu AJI forma sistemică – 6 cazuri și lotul cu AJI forma oligoarticulară cu 5 cazuri.

Copiii cu forma sistemică a bolii au prezentat fracturi la nivel de radius în 83,33% (6) cazuri, la nivel de falange, tibie și ulnă s-a înregistrat o distribuție uniformă – 16,67% (1 caz) pentru fiecare tip de fractură. Lotul copiilor cu AJI forma poliarticulară au prezentat fracturi la nivel de radius – 55,56% (5 cazuri), câte 1 caz (11,11%) de fractură lombară, femurală și la nivel de tibie. Copiii cu forma oligoarticulară a AJI au prezentat fracturi la nivel de radius în 2 (40%) cazuri și câte 1 (20%) caz de fractură la nivel radiocarpian, metatarsotarsian, fractura fibulei, a

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



3.20).

Figura 3.20. Ponderea fracturilor la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladii

3.3. Analiza alimentării și a activităților fizice

A fost efectuată cercetarea relației dintre factorii alimentari și modul de viață al copiilor cu AJI, prin analiza răspunsurilor obținute la întrebările din ancheta privind alimentarea copiilor incluși în cercetare. Analiza factorilor cu impact negativ asupra DMO la acești copii a oferit rezultate neconcludente referitoare la consumul de alcool și de cafea, iar fumatul activ a fost menționat de 1 copil (1,2%).

Astfel, analizând factorii alimentari la copiii incluși în studiu, am observat că există un deficit alimentar de fosfor și de calciu la aproximativ jumătate din copii: 52,63% cu deficit de fosfor și 59,26% cu deficit alimentar de calciu, cu predilecție pentru fete în ambele cazuri (*tabelul 3.6*).

Tabelul 3.6. Caracteristica factorilor alimentari la copiii lotului general de studiu

Factori alimentari	Fete	Băieți	Total
Insuficiență alimentară de fosfor			
Nu	11 (40,74%)	30 (52,63%)	41 (48,81%)
Da	16 (52,63%)	27 (47,37%)	43 (51,19%)
Insuficiență alimentară de calciu			
Nu	11 (40,74%)	25 (43,86%)	36 (42,86%)
Da	16 (59,26%)	32 (40,74%)	48 (57,14%)
Insuficiență alimentară de vitamine			
Nu	23 (85,19%)	52 (94,55%)	75 (91,46%)
Da	4 (14,81%)	3 (5,45%)	7 (8,54%)
Insuficiență alimentară de proteine			
Nu	24 (88,89%)	53 (92,98%)	77 (91,67%)
Da	3 (11,11%)	4 (7,02%)	7 (8,33%)

Modul de viață sedentar a prezentat valori statistic 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 confirmat sedentarismul ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,648$, $gl = 1$), respectiv 4 (7,55%) copii din lotul fără tratament steroid și 10 (37,04%) din lotul cu terapie GCS ($p = 0,01$, $\chi^2 = 10,755$, $gl = 1$).

Analiza manifestărilor rahitismului la o vârstă fragedă, efectuată în baza datelor din cartelele de ambulatoriu, de asemenea a determinat rezultate cu valoare statistic semnificativă în

lotul de pacienți supuși tratamentului cu GCS: 11 (39,29%) cazuri de rahitism suportat de copiii cu tratament GCS și 2 (3,77%) cazuri la cei fără acest tratament ($p<0,001$, $\chi^2=17,148$, $gl=1$).

În tabelul 3.7 sunt prezentate rezultatele analizei factorilor alimentari la copiii din loturile de cercetare, divizate după tipul de tratament urmat: cu GCS și fără GCS.

Tabelul 3.7. Statutul factorilor alimentari la copiii cu AJI în funcție de tratament

Factori alimentari	Copii fără tratament GCS (nr, %)	Copii cu tratament GCS (nr, %)
Insuficiență alimentară de fosfor	21 (39,62%)	20 (70,43%)
Insuficiență alimentară de calciu	26 (49,06%)	19 (67,86%)
Insuficiență alimentară de vitamine	4 (7,69%)	3 (11,11%)
Insuficiență alimentară de proteine	4 (7,55%)	10 (37,04%)

Insuficiența alimentară de fosfor prevalează în lotul copiilor supuși tratamentului GCS în proporție de 70,43% (20 copii) cazuri ($p<0,01$, $\chi^2=7,415$, $gl=1$), dar și în lotul copiilor cu durata bolii >24 de luni – 65,12% (28 copii) cazuri, $p<0,01$, $\chi^2=6,838$, $gl=1$ (tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Statutul factorilor alimentari la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei

Factori alimentari	Durata bolii <24 luni (nr., %)	Durata bolii >24 luni (nr., %)
Insuficiență alimentară de fosfor	15 (36,59%)	28 (65,12%)
Insuficiență alimentară de calciu	25 (60,98%)	23 (53,49%)
Insuficiență alimentară de vitamine	2 (5%)	5 (11,90%)
Insuficiență alimentară de proteine	1 (2,44%)	6 (13,95%)

Loturile copiilor repartizate după durata bolii sunt caracterizate predominant prin carență alimentară de fosfor și calciu, deficitul alimentar de vitamine și proteine fiind nesemnificativ. Astfel, valori statistic semnificative prezintă deficitul de fosfor în lotul copiilor cu durata bolii >24 de luni – 28 (65,12%) copii, comparativ cu lotul celor cu durata bolii <24 de luni – 15 (36,59%) copii ($p<0,01$, $\chi^2=6,838$, $gl=1$). Deficit alimentar de calciu la copiii cu durata bolii <24 de luni a fost raportat în 25 (60,98%) cazuri, iar la pacienții cu durata maladiei >24 de luni – 23 (53,49%) cazuri ($p>0,05$).

Modul de viață sedentar și rahitismul suportat în primul an de viață au prezentat rezultate statistice importante. Astfel, un mod sedentar de viață au raportat copiii cu durata bolii >24 de luni – 12 (28,57%) cazuri ($p<0,05$, $\chi^2=3,643$, $gl=1$), precum și cei supuși tratamentului cu glucocorticosteroizi – 10 (37,04%) cazuri ($p=0,01$, $\chi^2=10,775$, $gl=1$). Rahitism au prezentat de asemenea copiii din lotul cu durata maladiei >24 de luni și cei supuși tratamentului cu GCS: 11 (25,58%) cazuri ($p<0,05$, $\chi^2=5,041$, $gl=1$) și, respectiv, 11 (39,29%) cazuri ($p<0,001$, $\chi^2=17,148$, $gl=1$).

4. STUDIUL UNOR PARAMETRI PARACLINICI AI DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

4.1. Evaluarea nivelului de osteocalcin la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

Cunoscând faptul că osteocalcinul este un marker ce reflectă procesul de formare osoasă, ne-am propus să cercetăm mai amplu acest proces la copiii cu AJI prin determinarea concentrației OC în ser și stabilirea corelației dintre aceasta și durata bolii, tipul de tratament (cu GCS sau fără GCS) și formele evolutive ale AJI. Valorile OC au fost exprimate în unități ng/mL, în concordanță cu recomandările Comisiei Internaționale pentru Standardizare și Interpretare a Rezultatelor.

Rezultate cu diferențe statistic semnificative am atestat între valorile medii ale osteocalcinului obținute în lotul general de studiu, care au constituit $9,86 \pm 8,12$ ng/mL, și lotul de control (nr=27) – $13,50 \pm 8,02$ ng/mL ($p=0,05$, IC 95% 7,87-11,86), (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Valorile medii ale OC în lotul general de studiu și în lotul de control

Lotul	Valori medii OC, ng/mL	P	Interval de confidențialitate 95%
Lot de studiu (n=66)	$9,86 \pm 8,12$	$p=0,05$	7,87-11,86
Lot de control (n=27)	$13,50 \pm 8,02$	$p=0,05$	10,33-16,68

Analiza valorilor osteocalcinului în funcție de sexul copilului nu a prezentat devieri de la parametrii normali. Astfel, valorile medii ale OC la băieți au fost de $13,98 \pm 9,41$ ng/mL, iar la fete – $16,29 \pm 42,22$ ng/mL (figura 4.1), fără diferențe statistice, fapt ce ne-a determinat să stabilim praguri pentru osteocalcin: <22 ng/mL și >22 ng/mL, cu analiza ulterioară a datelor obținute.

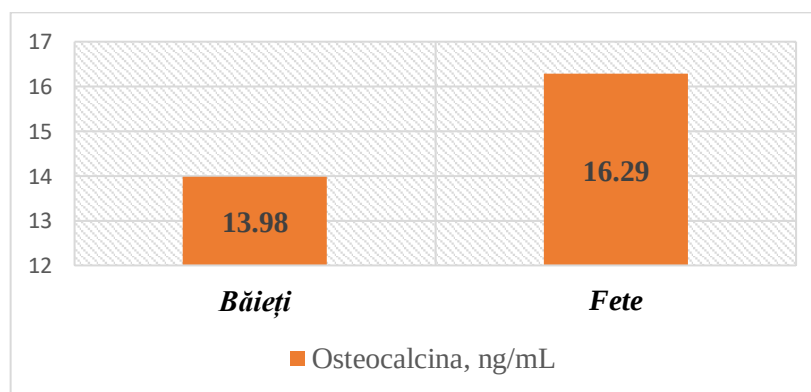


Figura 4.1. Valorile medii ale osteocalcinului pe sexe (ng/mL)

Așadar, 61 de copii au prezentat valori normale ale osteocalcinului (<22 ng/mL), dintre care 18 (29,55%) băieți și 43 (70,5%) de fete ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,302$, $g = 1$). Copii cu valori crescute ale OC (>22 ng/mL) au fost 5, predominant băieți – 4 (80%) cazuri, fetițe – 1 (20%) caz.

Analiza valorilor obținute ale osteocalcinului în funcție de forma clinică a AJI nu a prezentat valori statistic semnificative ($p > 0,05$). Concentrații majorate ale OC (>22 ng/mL) nu au fost depistate. Copiii cu forma sistemică a AJI au prezentat valori medii ale OC de $8,64 \pm 5,24$ ng/mL, cei cu AJI forma poliarticulară – $9,43 \pm 7,09$ ng/mL, iar copiii cu forma oligoarticulară a AJI au prezentat valori medii ale OC de $10,58 \pm 9,58$ ng/mL, $p > 0,05$ (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Titrul osteocalcinului la copiii cu AJI în funcție de formele clinice

Forme clinice AJI, nr. copii	Valori medii ale osteocalcinului, ng/mL	P	Interval de confidențialitate 95%
AJI forma sistemică, n=10	$8,64 \pm 5,24$	>0,05	4,89-12,39
AJI forma poliarticulară, n=24	$9,43 \pm 7,09$	>0,05	6,43-12,41
AJI forma oligoarticulară, n=32	$10,58 \pm 9,58$	>0,05	7,12-14,03

Valori ale OC >22 ng/mL în lotul copiilor cu durata bolii >24 de luni au fost determinate în 4 (80%) cazuri și în 1 caz (20%) în lotul celor cu AJI cu durata bolii <24 de luni ($p > 0,05$). Iar 4 (80%) copii cu forma oligoarticulară a AJI și 1 (20%) copil cu forma poliarticulară au prezentat valori ale OC >22 ng/mL ($p > 0,05$).

Tabelul 4.3. Valorile medii ale osteocalcinului la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei și tipul de tratament

Loturile de studiu	Valorile osteocalcinului, ng/mL	P	Interval de confidențialitate 95%
Copii cu AJI cu durata bolii <24 luni	$9,25 \pm 6,94$	>0,05	6,78-11,7
Copii cu AJI cu durata bolii >24 luni	$10,49 \pm 9,22$	>0,05	7,22-13,75
Copii cu AJI fără tratament steroid	$10,71 \pm 9,06$	>0,05	7,92-13,50
Copii cu AJI cu tratament steroid	$8,05 \pm 5,85$	>0,05	5,76-1,80

Analizând valorile OC în lotul copiilor repartizat în funcție de tratamentul administrat, am determinat că 60 copii au prezentat valori normale ale OC (<22 ng/mL), dintre care 22 (36,7%) au fost supuși tratamentului cu GCS, iar 38 (63,3%) sunt din lotul copiilor fără tratament steroid.

Copii care au prezentat valori înalte ale OC (>22 ng/mL) au fost 5 (100%) și fac parte din lotul pacienților cu AJI fără tratament cu GCS, $p>0,05$ (tabelul 4.3).

Analiza valorilor OC în lotul general de studiu a determinat valori >22 ng/mL la 1 copil care a avut valori ale PCR înalte (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 pyrilinksului au prezentat valori ale OC >22 ng/mL, rezultate fără valoare statistic semnificativă ($p>0,05$). Nivel sporit al OC a fost atestat la un singur copil, care a prezentat valori moderate ale scorului Z la densitometria osoasă ultrasonografică ($p>0,05$), dar niciun copil cu valori înalte ale scorului Z ale DXA nu au avut titre ale OC >22 ng/mL.

4.2. Evaluarea resorbției osoase la copiii cu AJI prin determinarea titrului pyrilinksului

În practica clinică, pyrilinksul (PYR) este utilizat pentru determinarea intensității procesului de resorbție osoasă. Studiind metabolismul osos la copiii cu AJI prin mecanismul patogenic al maladiei, am putea presupune o intensificare a procesului de resorbție osoasă la acești copii, în special la cei cu o durată mai mare a maladiei și la cei care au urmat tratament de durată cu GCS.

Analiza valorilor PYR în lotul general de studiu ($n=63$) a relevat diferențe statistic semnificative, cu 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 în lotul de control – $12,24 \pm 11,35$ nM DPD/mM (IC 95% 7,75-16,73), (figura 4.2).

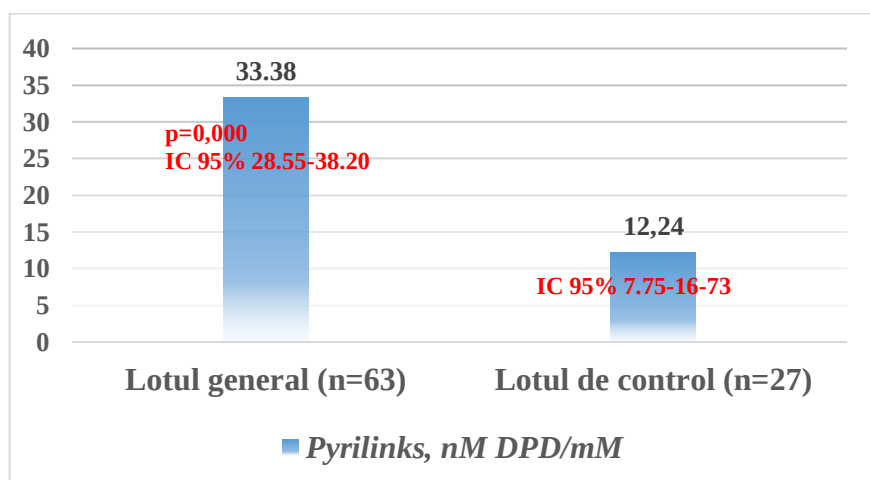


Figura 4.2. Valorile pyrilinksului în lotul general de studiu și în lotul de control

Analiza valorilor obținute ale PYR pe sexe a relevat diferențe statistic semnificative, comparativ cu lotul de control ($p < 0,01$, $\chi^2 = 27,75$). Astfel, din numărul total de fete ($n = 42$) la care au fost analizate valorile PYR, la 39 (92,2%) au fost determinate valori înalte ($> 7,4$ nM DPD/mM), comparativ cu lotul de control, în care 2 fete din 11 examinate au prezentat valori mari de PYR.

Numărul băieților din lotul general de studiu ($n = 21$) care au prezentat valori înalte ale PYR a fost egal cu 19 (90,5%), $p < 0,05$, $\chi^2 = 7,54$. Datele expuse în tabelul 4.4 demonstrează că atât fetele, cât și băieții au prezentat valori înalte ale pyrilinksului, comparativ cu lotul de control, predominante fiind fetele.

Tabelul 4.4. Analiza comparativă a titrului pyrilinksului la copiii cu AJI și la cei din lotul de control în funcție de sex

Pyrilinks, nM DPD/mM	Lot de studiu (nr. copii, %)	Lot de control (nr. copii, %)	p, χ^2
Fete: $< 7,4$	3 (7,1%)	9 (81,8%)	$p < 0,001$ $\chi^2 = 27,75$
$> 7,4$	39 (92,9%)	2 (18,2%)	
Băieți: $< 5,4$	2 (9,5%)	8 (50%)	$p < 0,05$ $\chi^2 = 7,54$
$> 5,4$	19 (90,5%)	8 (50%)	

Am continuat cercetarea metabolismului osos la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei. Pacienții cu AJI forma sistemică ($n = 9$) au prezentat cele mai înalte valori ale PYR, media fiind de $37,18 \pm 23,94$ nM DPD/mM. Valorile medii ale PYR la copiii cu AJI forma poliarticulară ($n = 22$) au constituit $29,10 \pm 19,86$ nM DPD/mM, iar la cei cu forma oligoarticulară ($n = 32$) – $35,25 \pm 17,27$ nM DPD/mM, diferențe statistic semnificative comparativ cu lotul de control ($p = 0,000$), date prezentate în tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Analiza comparativă a valorilor pyrilinksului la copiii cu AJI în funcție de forma clinică

Forme clinice AJI, nr. copii	Valori pyrilinks, nM DPD/mM	P	Interval de confidențialitate 95%
Forma sistemică ($n = 9$)	$37,18 \pm 23,94$	$= 0,000$	18,77-55,58
Forma poliarticulară ($n = 22$)	$29,10 \pm 19,86$	$= 0,000$	20,29-37,90
Forma oligoarticulară ($n = 32$)	$35,25 \pm 17,27$	$= 0,000$	29,02-41,47
Lot de control ($n = 27$)	$12,24 \pm 11,35$	$= 0,000$	7,75-16,73

La analiza valorilor PYR la copiii cu AJI în funcție de durata bolii și tipul de tratament de durată administrat au fost constatate legități statistic veridice, $p=0,000$ (tabelul 4.6). Astfel, la copiii cu durata bolii <24 de luni, valorile medii ale PYR au fost mai mici, comparativ cu lotul celor cu durata bolii >24 de luni: 32,46 vs 34,15 nM DPD/mM ($p=0,000$). Copiii din loturile divizate în funcție de tipul de tratament îndelungat cu GCS și fără 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 din lotul de control – 12,24 nM DPD/mM.

Tabelul 4.6. Valori ale pyrilinksului la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei și tratamentul aplicat

Loturile de studiu	Pyrilinks, nM DPD/mM	P	Interval de confidențialitate 95%
Durata bolii <24 luni	32,46±20,60	=0,000	24,63-40,30
Durata bolii >24 luni	34,15±18,12	=0,000	27,83-40,48
Tratament cu GCS	32,34±19,59	=0,000	27,85-40,09
Tratament fără GCS	33,97±19,13	=0,000	23,86-40,81
Lot de control	12,24±11,35	=0,000	7,75-16,73

La analiza corelațională a valorilor pyrilinksului pe sexe, în mod neașteptat au fost constatate interdependențe negative, statistic semnificative, pentru fete: cu vârsta în momentul includerii în studiu ($r = -0,466$, $p < 0,01$), cu greutatea corporală în momentul luării în studiu ($r = -0,395$, $p < 0,01$), cu talia ($r = -0,383$, $p < 0,05$), cu vârsta la debutul bolii ($r = -0,396$, $p < 0,01$) și cu DXA ($r = -1,000$, $p < 0,001$). Corelații pozitive ale PYR la fete au fost stabilite cu valorile fosfatazei alcaline totale ($r = 0,432$, $p < 0,05$), date prezentate în tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Parametrii corelați cu valorile pyrilinksului

Parametrii corelați	Corelația Pearson	P
Vârsta	-0,466**	<0,01
Masa corporală	-0,395**	<0,01
Talia	-0,383*	<0,05
Vârsta la debutul bolii	-0,396**	<0,01
DXA	-1,000**	<0,001
Fosfataza alcalină	0,432*	<0,05

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Aria inclusă de curba ROC este de 0,842 (Î 0,75–0,93), $p=0,000$ (figura 4.3). Din analiza sensibilității și specificității am dedus valoarea de prag a pyrilinksului la copii ca fiind egală cu 15,9, indiferent de sex, ceea ce ne dă o sensibilitate de 90,5% și o specificitate de 70,4% ($\chi^2=41,096$, $p=0,000$). Astfel, putem considera că pacienții cu maladii inflamatorii cronice care paraclinic au un prag minim al pyrilinksului de 15,9 nM DPD/mM, prezintă un proces intensiv de resorbție osoasă și susceptibilitate pentru fracturi.

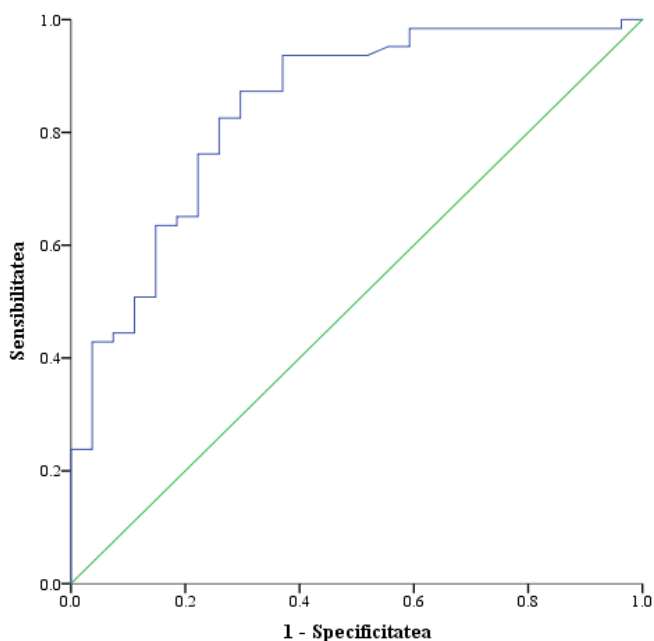


Figura 4.3. **Curba ROC a modelului probabilității dereglării metabolismului osos conform valorilor pyrilinksului**

4.3. Analiza metabolismului osos la copiii cu artrită juvenilă idiopatică prin determinarea valorilor serice ale 25-OH-vitaminei D

25-OH-vitamina D, cunoscută și sub numele de *hormonul D*, este considerată un hormon steroid pleiotropic cu multiple efecte biologice, având un rol major în reglarea homeostaziei de calciu și a turnoverului osos, cu proprietăți antiproliferative, de diferențiere, antibacteriene, imunomodulatoare și antiinflamatorii în organism. În materialul ce urmează vom analiza statutul metabolismului osos prin prisma aprecierii nivelului seric al 25-OH-vit. D totale la copiii cu AJI. Menționăm că în această etapă de studiu au fost incluși 30 de copii cu AJI, care au primit tratament cu GCS.

În vederea descrierii mai ample a pacienților la care a fost apreciat titrul vitaminei D totale, am analizat durata tratamentului steroid, criteriu major de includere a pacienților în această etapă de studiu. Conform apartenenței de sex, fetele au prezentat o durată mai mare de tratament cu GCS – $34,03 \pm 30,46$ luni, comparativ cu băieții – $20,15 \pm 22,46$ luni, valori ce au variat în limitele de 6,23-90 luni (tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Durata tratamentului cu GCS la copiii 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

Rezultatele din tabelul 4.8 redau panoramic în cifre durata medie a tratamentului cu GCS, din care putem constata că perioada de administrare a GCS a fost cea mai lungă la copiii cu forma poliarticulară a AJI – $40,83 \pm 36,54$ luni, urmată de AJI forma sistemică – $33,13 \pm 21,72$ luni și durata cea mai scurtă la copiii cu AJI oligoarticulară – $9,20 \pm 16,68$ luni, date fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

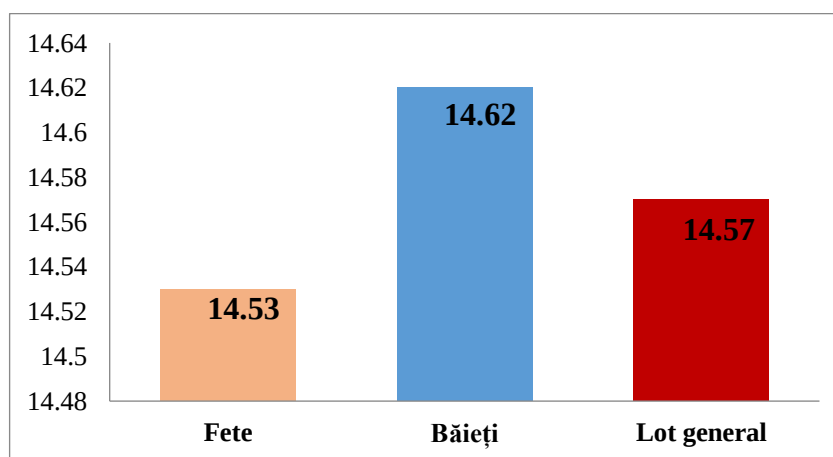


Figura 4.4. Valorile medii ale 25-OH-vitaminei D totale în funcție de sex

Datele din figura 4.4 redau valorile medii în grupul de fete – $14,53 \pm 5,87$ ng/ml și în cel de băieți – $14,62 \pm 5,61$ ng/ml, cu intervale variaționale 1,03-28,50. În funcție de forma clinică a maladiei, valorile medii ale 25-OH-vit. D totale au variat între 12,44 și 17,45 ng/ml, cifre ce denotă o deficiență a vitaminei D în organism. Copiii cu forma poliarticulară a AJI au prezentat

valori mai scăzute ale titrului 25-OH-vit. D totale – $13,47 \pm 4,51$ ng/ml, comparativ cu cei cu AJI forma oligoarticulară – $15,34 \pm 6,31$ ng/ml, un titru mai înalt prezentând copiii cu AJI forma sistemică – $17,45 \pm 6,52$ ng/ml, $p > 0,05$ (tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Ponderea valorilor medii ale 25-OH-vitaminei D totale la copii în funcție de forma clinică a AJI

25-OH-vitamina D totală, ng/ml	AJI forma sistemică, n=8	AJI forma poliarticulară, n=9	AJI forma oligoarticulară, n=13
Media	$17,45 \pm 6,52$	$13,47 \pm 4,51$	$15,34 \pm 6,31$
Maximum	28,50	18,50	24,70
Minimum	9,0	7,0	10,0

Ulterior am analizat repartitia copiilor în funcție de rezultatele titrului 25-OH-vitaminei D totale conform intervalelor de referință, comparând loturile de studiu. Rezultatele obținute denotă că 2 (25%) copii cu AJI poliarticulară au avut valori ale vit. D totale sugestive pentru un deficit sever, urmați de 1 (12,5%) copil cu AJI sistemică. Totodată, 55% din copiii lotului general de studiu (n=30) au prezentat valori ale vitaminei D totale sugestive pentru un deficit moderat: 6 (75%) copii cu AJI poliarticulară, 4 (80%) copii cu AJI oligoarticulară și 3 (37,5%) cu AJI sistemică ($p > 0,05$). Un nivel optim de vitamină D totală au prezentat doar 20,7% din copiii lotului general de studiu (n=30), dintre care 4 (50%) copii cu forma sistemică și 1 (20%) copil cu forma oligoarticulară a bolii (tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Repartitia copiilor din loturile de studiu în funcție de intervalul de referință al 25-OH-vitaminei D totale

Loturile de studiu	Deficit sever: <10 ng/ml (nr. copii, %)	Deficit moderat: 10-19 ng/ml (nr. copii, %)	Nivel optim: 20-50 ng/ml (nr. copii, %)
AJI sistemică	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (50%)
AJI poliarticulară	2 (25%)	6 (75%)	0 (0%)
AJI oligoarticulară	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)
Lotul general	7 (24,1%)	16 (55,2%)	6 (20,7%)

Prin analiza multilaterală a materialului obținut am determinat valori scăzute ale 25-OH-vitaminei D la copiii cu AJI, indiferent de forma clinică, supuși tratamentului de durată cu

glucocorticosteroizi. Din cauza bolii inflamatorii cronice și a efectelor medicamentoase steroide, toți copiii cu AJI au nevoie de aprecierea nivelului seric al vitaminei D totale de la debutul bolii, cu evaluarea dinamică, și de suplimentarea cu vitamina D3 corespunzător deficitului, pentru a obține un efect imunomodulator și beneficiu epigenetic, minimizând fragilitatea osoasă și atenuând procesul de hiperactivare imună.

Concluzii. Rezultatele evidențelor de laborator obținute în cadrul studiului atestă că osteocalcinul, fiind un marker specific modelării osoase, nu a prezentat devieri ale valorilor de la normă în loturile de cercetare la copiii cu AJI. Fiind incluși în studiu copii de diferite vârste, la care procesul de formare osoasă este activ și intens în funcție de perioada de dezvoltare fizică, analiza valorilor OC obținute la pacienții cu AJI arată că formarea osoasă la aceștia nu are de suferit, fiind un proces compensatoriu, continuu și intensiv în perioada de creștere, până la atingerea maximului de masă osoasă, pe când valorile înalte ale PYR depistate în lotul de studiu sugerează un proces intens de resorbție osoasă la copii cu AJI, preponderent la sexul feminin, la copiii cu forma sistemică sau poliarticulară a maladiei și la cei cu o durată a maladiei >24 de luni.

5. STUDIUL PARAMETRILOR IMAGISTICI AI DEREGLĂRILOR METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

5.1. Evaluarea statutului osos prin radiografie convențională

În vederea realizării cercetării proiectate, am considerat oportună extinderea analizei datelor imagistice obținute prin prisma parametrilor radiografiei palmare, efectuate la copii cu AJI (nr.=80) în funcție 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 eroziuni articulare și indicele osteoporotic.

Astfel, copiii incluși în lotul de studiu au fost divizați în trei grupe de vârstă: copii cu vârsta până la 96 de luni (nr.=24), copii cu vârsta 97-144 de luni (nr.=20) și copii cu vârsta mai mare de 144 de luni (nr.=36). Analiza parametrilor conform stadiului radiologic, a scorului Sharp, a numărului de pensări și eroziuni a constatat diferențe semnificative statistic, cu excepția indicelui de osteoporoză (IOP).

Analiza modificărilor radiologice în funcție de stadiul radiologic (SR) după Steinbrocker a arătat diferențe statistic semnificative între grupele de vârstă, $\chi^2 = 22,5$, $p < 0,004$ (figura 5.1).

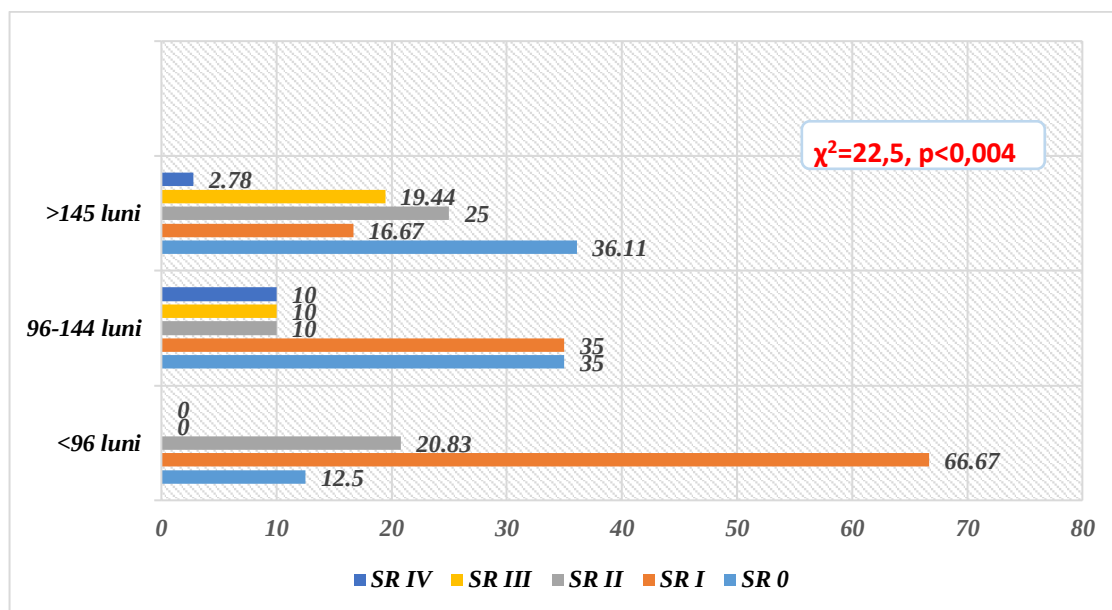


Figura 5.1. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupe de vârstă (%)

Analizând datele din figura 5.1, deducem că modificări radiologice marcate, conform stadiului Steinbrocker, a prezentat grupa de vârstă <96 de luni, cu preponderență sugestivă stadiului I radiologic, în proporție de 66,67% (n=16), date statistic semnificative, comparativ cu grupa de vârstă >145 de luni, care a prezentat modificări sugestive stadiului I radiologic în proporție de 16,67% (n=6). Au prezentat modificări corespunzătoare stadiului radiologic 0 doar 12,5% (n=3) copii din această grupă de vârstă, iar pentru stadiul radiologic II – 20,83% (n=5) copii, pe când modificări caracteristice stadiilor III și IV nu a avut niciunul din copiii din acest lot.

Copiii din grupa de vârstă 96-144 de luni au prezentat modificări radiologice sugestive stadiilor 0 și I în proporții egale de 35% (n=7 pentru fiecare stadiu). La fel, proporții egale de 10% au prezentat modificări caracteristice stadiilor II, III și IV copiii din aceeași grupă de vârstă.

Grupa de vârstă >145 de luni a prezentat modificări radiologice caracteristice stadiului 0 în proporție de 36,11% (n=13), stadiului II – 25% (n=9), stadiului III – 19,44% (n=7), stadiului IV – 2,78% (n=1).

În cadrul studiului a fost evaluată și distrucția articulară prin determinarea scorului Sharp modificat de van der Heijde, la efectuarea radiografiei palmare prin constatarea prezenței eroziunilor și a pensărilor articulare, care de asemenea a prezentat rezultate statistic semnificative în grupa de vârstă mare, comparativ cu grupa de vârstă mică și cea mijlocie (*figura 5.2*). Sinteza datelor obținute a demonstrat că scorul Sharp a fost prezent în proporție de 48,89% (n=15) la copiii cu vârsta >145 de luni, comparativ cu cei cu vârsta <96 de luni, la care scorul Sharp a fost prezent în 11,11% (n=2) cazuri, respectiv vârsta medie de 96-144 luni, unde a fost prezent la doar 5,88% (n=1) din copii ($\chi^2 = 13,2$, $p < 0,001$).

Din datele prezentate în figura 5.2 rezultă că pensări au fost determinate preponderent la copiii cu AJI din grupa de vârstă mare – 58,33% (n=14), comparativ cu grupa de vârstă mică – 8,33% (n=1) și cea mijlocie – 7,69% (n=1), date semnificative statistic ($\chi^2 = 14,1$, $p < 0,001$). Analiza prezenței eroziunilor la examenul radiologic al mâinilor la copiii cu AJI, pe grupe de vârstă, de asemenea a identificat diferențe semnificative statistic. Astfel, ca și în cazul parametrilor descriși mai sus, copiii cu vârstă mai mare cu AJI au prezentat eroziuni în proporții mai mari – 56,52% (n=13), comparativ cu cei cu vârsta <96 de luni – 8,33% (n=1), respectiv copiii cu vârsta 96-144 de luni – 7,69% (n=1), $\chi^2 = 13,2$, $p < 0,001$.

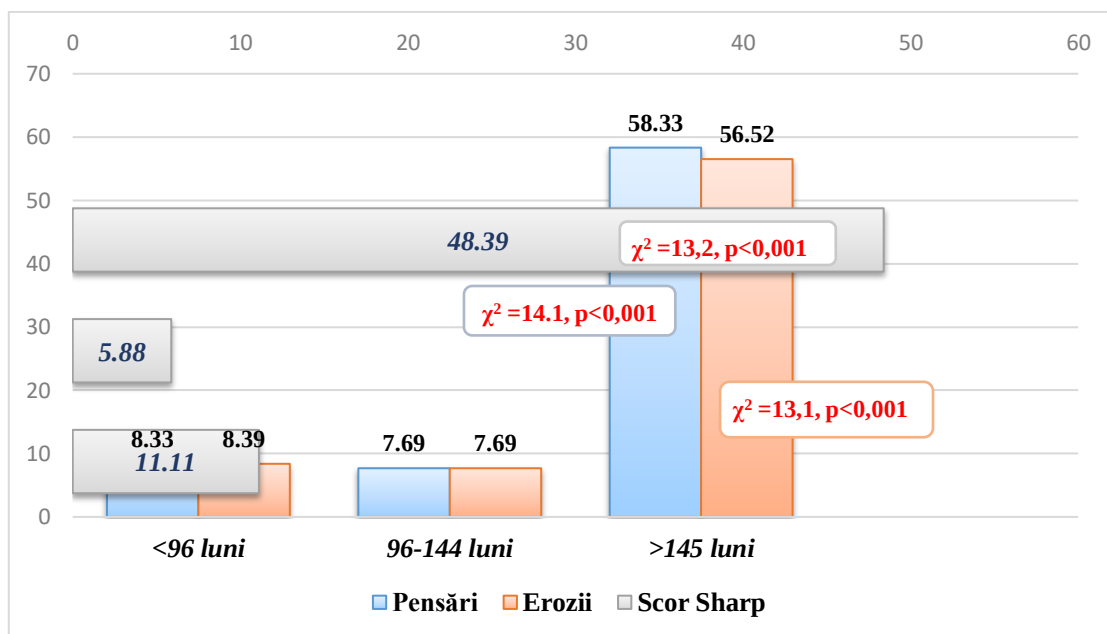


Figura 5.2. **Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copiii cu AJI pe grupe de vârstă (%)**

Rezultatele analizei indicelui osteoporotic confirmă prezența lui cu valori sugestive pentru dereglări ale mineralizării osoase, dar nu au existat diferențe statistice semnificative între grupe de vârstă la copiii cu AJI. Pacienții cu vârstă <96 de luni au prezentat un IOP <45 în proporție de 100% (n=3); 50% din copiii cu vârstă medie au avut IOP <45, iar cei cu AJI din grupa de vârstă >145 de luni au constituit 53,85% (n=7), $\chi^2 = 2,30, p = 0,316$ (figura 5.3).

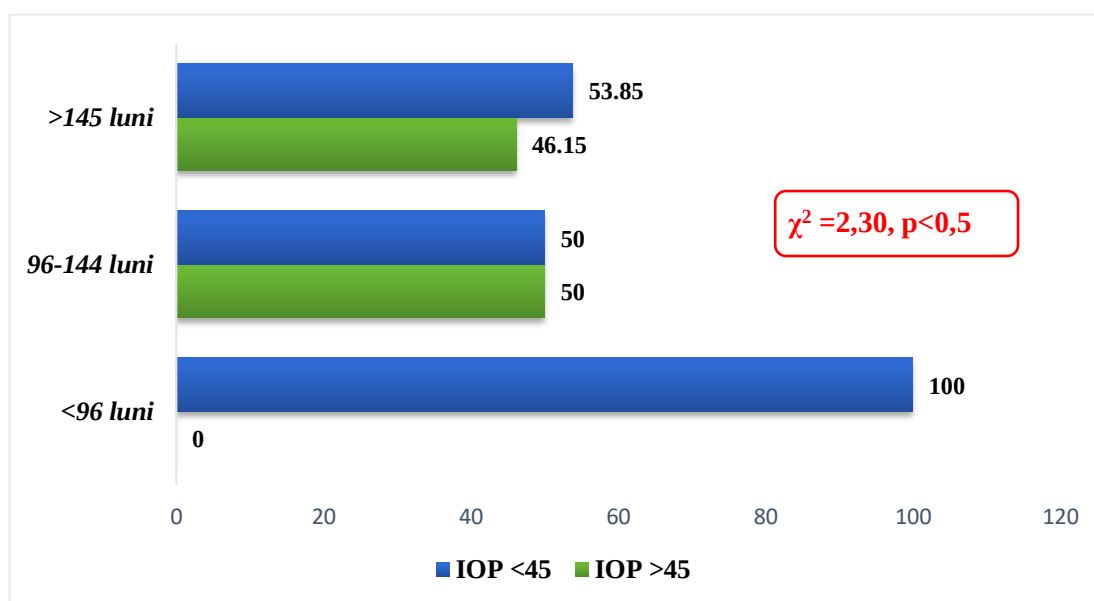


Figura 5.3. **Scorul indicelui de osteoporoză la copiii cu AJI pe grupe de vârstă (%)**

5.2. Profilul parametrilor imagistici prin radiografie palmară la copiii cu AJI pe grupuri în funcție de tratament

Materialul radiologic analizat prin prisma tratamentului administrat copiilor cu AJI reflectă prezența modificărilor densității mineralizării osoase și a cartilajului articular, parametrii imagistici examinați prezentând diferențe statistic semnificative în grupurile de tratament.

Rezultatele investigației noastre privind gradul afectării articulare conform stadiului radiologic după Steinbrocker, pe grupuri de tratament aplicat în cercetare, sunt redată în figura 5.4.

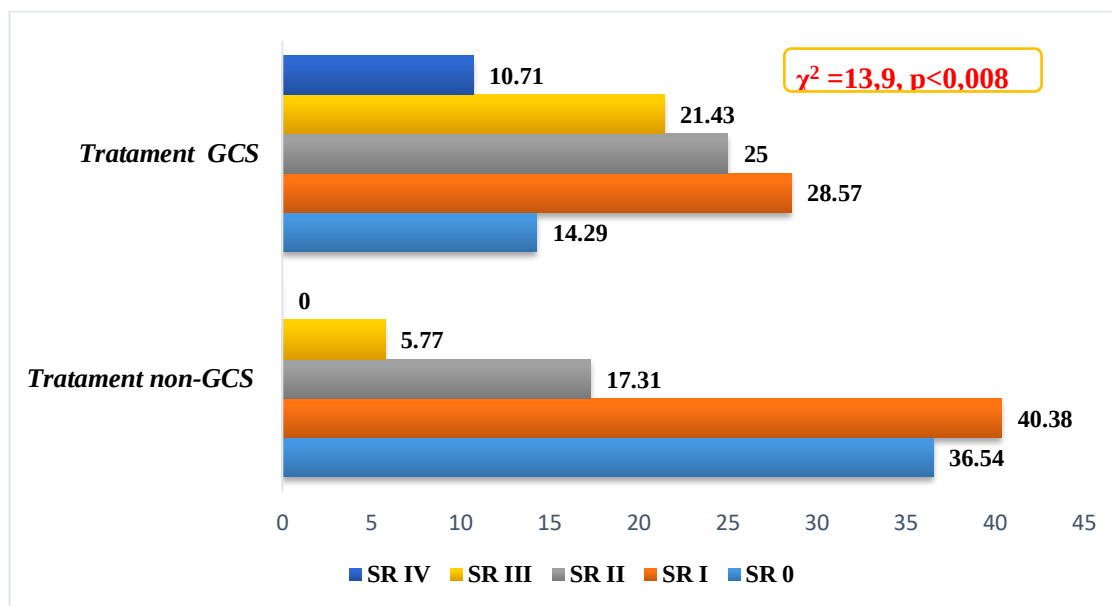


Figura 5.4. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, pe grupuri de tratament (%)

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

Diferențe statistic semnificative au fost determinate la copiii supuși tratamentului GCS cu modificări sugestive stadiului radiologic III – 21,43%, față de copiii fără tratament cu GCS, care au manifestat modificări caracteristice acestui stadiu în proporție de doar 5,77% ($\chi^2 = 13,9$, $p < 0,008$), fapt ce demonstrează că la pacienții cu AJI cu proces inflamator articular cronic și

asociere a terapiei cu GCS, afectarea structurii osoase și a cartilajului este mai evidentă decât la copiii ce nu urmează terapie steroidă.

Parametrii obținuți la cercetarea scorului Sharp, a prezenței sau absenței modificărilor articulare ireversibile – pensarea spațiului articular sau eroziunile – la copii cu AJI supuși sau nu terapiei cu GCS au fost constatați cu preponderență la copiii cu AJI din grupul cu GCS (figura 5.5).

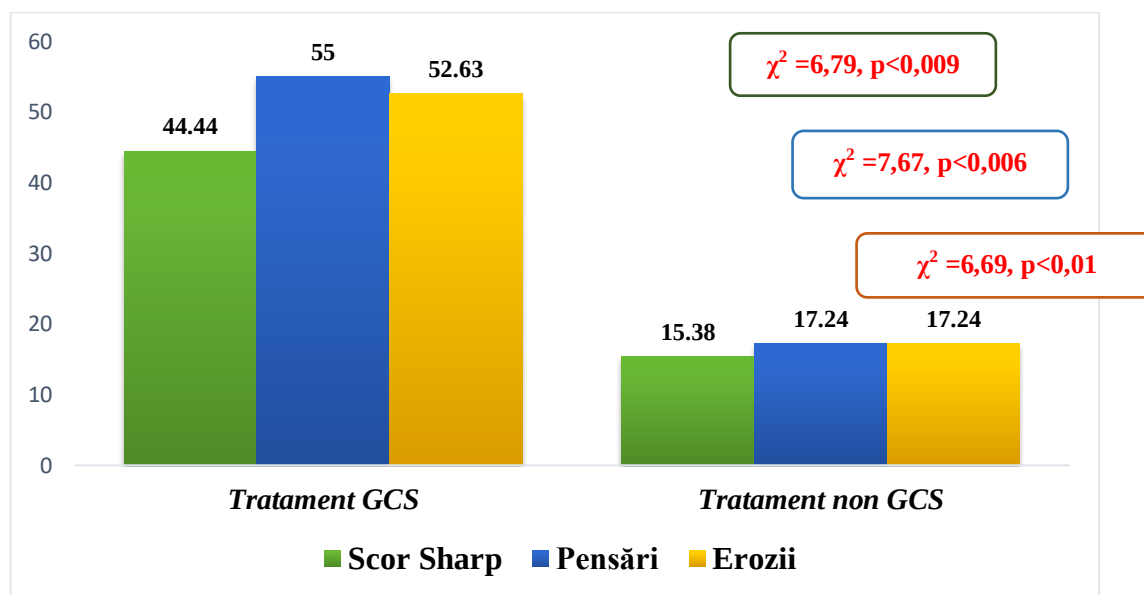


Figura 5.5. Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copiii cu AJI pe grupuri de tratament (%)

La copiii tratați cu GCS, scorul Sharp a prezentat valori vădit mai mari – 44,44% (n=12), comparativ cu cei 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 cei care nu au urmat acest tratament – 84,62% (n=33), diferență statistic semnificativă ($\chi^2 = 6,79, p < 0,009$).

În același mod se prezintă și rezultatele privind pensările articulare și eroziunile la copiii cu AJI pe grupuri de tratament. În lotul cu tratament cu GCS, pensări au fost determinate la 55% (n=11) din pacienți, iar eroziuni – la 52,63% (n=10), la fel fiind și rezultatele la copiii din lotul fără GCS – 17,24% (n=5) pensări 17,24% (n=5) eroziuni ($\chi^2 = 7,67, p < 0,006$; $\chi^2 = 6,69, p < 0,01$).

Indicele osteoporotic la copiii din grupurile de cercetare în funcție de tratament a prezentat diferențe statistic semnificative între cele două loturi, fiind apreciat sub nivelul optim la 87,50% (n=7) copii cu tratament GCS, pe când la cei fără tratament steroid IOP a fost determinat în 40%

cazuri (n=4). Respectiv, valori normale ale IOP au fost determinate preponderent la copiii fără tratament GCS – 60% (n=6), comparativ cu cei tratați cu GCS – 12,50% (n=1), $\chi^2 = 4,21$, $p < 0,04$.

5.3. Rezultatele studiului parametrilor radiologici la copiii cu AJI pe grupuri în funcție de durata bolii

Analiza parametrilor radiologici la copiii cu AJI divizați pe grupuri conform duratei bolii – <24 de luni sau >24 de luni – a determinat valori importante, dar fără diferențe statistic semnificative între loturi.

Stadiul radiologic Steinbrocker. În lotul de copii cu durata bolii >24 de luni au fost determinate modificări radiologice corespunzătoare tuturor celor patru stadii, comparativ cu lotul copiilor cu durata bolii < 24 de luni. Astfel, pentru stadiul 0 radiologic, 27,5% (n=11) copii cu durata <24 de luni au prezentat modificări, predominând modificările sugestive stadiului I – 42,5% (n=17) copii, urmat de stadiul II cu 21,5% (n=9) și stadiul III cu 7,5% (n=3), stadiul IV nefiind determinat la niciunul din copiii acestui grup. În lotul cu durata bolii >24 de luni, predomină în mod egal modificările sugestive pentru stadiile 0 și I radiologice la 30% (n=12) copii, stadiul II – 17,5% (n=7), stadiul III – 15% (n=6), modificări radiologice caracteristice stadiului IV fiind stabilite la 7,5% (n=3) copii, $\chi^2 = 5,15$, $p > 0,05$ (figura 5.6).

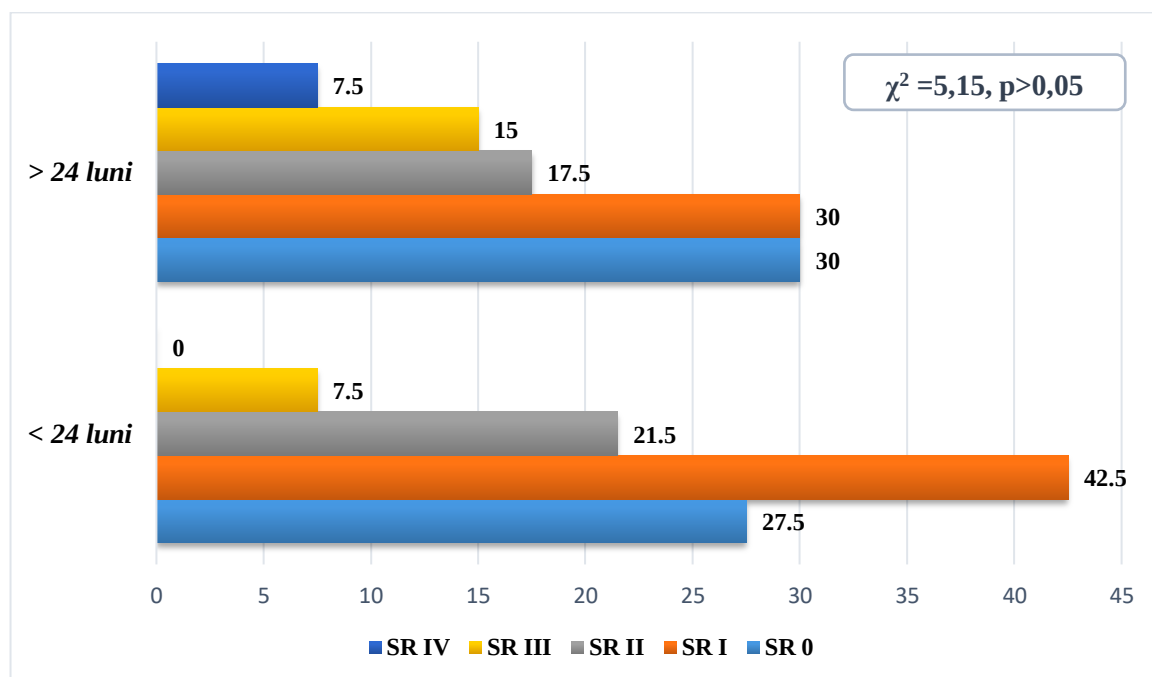


Figura 5.6. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, în funcție de durata maladiei (%)

Scorul Sharp. Pensări, eroziuni. La copiii cu durata bolii >24 de luni a fost determinat un scor Sharp pozitiv, respectiv un număr mai mare de pensări articulare și eroziuni, comparativ cu cei cu durata < 24 de luni, fără diferențe statistice între loturi (figura 5.7)

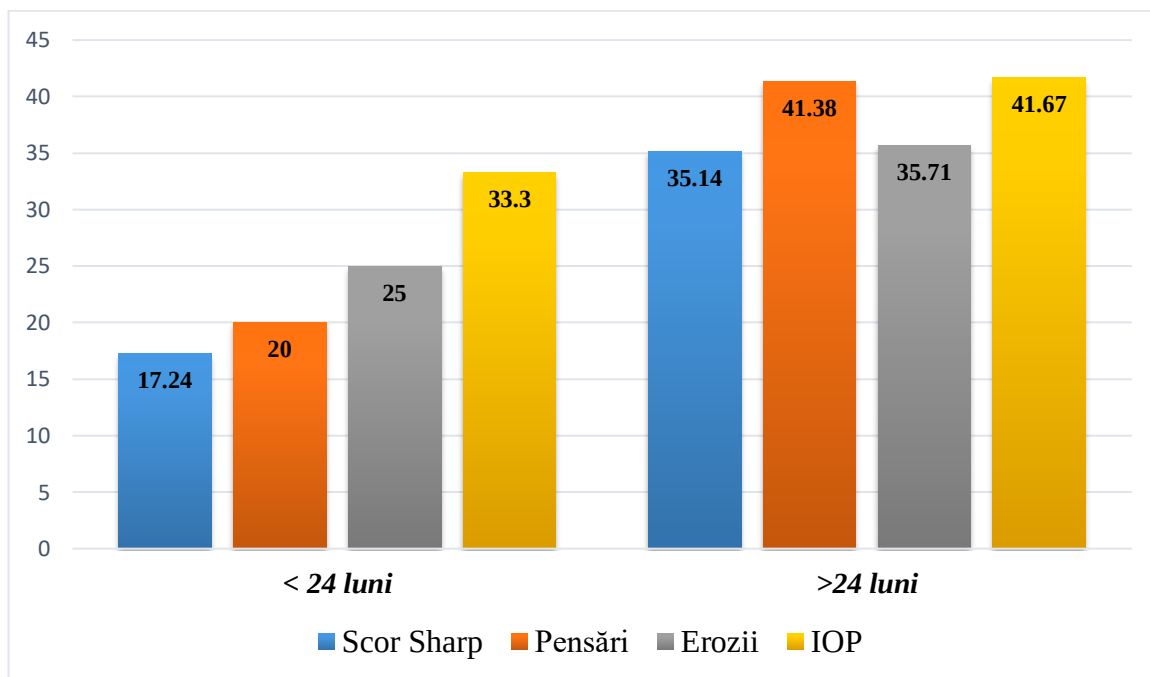


Figura 5.7. **Relevanța indicatorilor de distrucție articulară la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei (%)**

Rezultatele din figura 5.7 redau modificările radiologice de distrucție articulară la copiii cu AJI în funcție de durata maladiei. Astfel, am observat o prevalență a prezenței acestor indicatori în grupul de copii cu durata maladiei >24 de luni, comparativ cu grupul cu durata bolii <24 de luni. Scorul Sharp a fost confirmat la 35,14% (n=13) copii cu durata maladiei >24 de luni și la 17,24% (n=5) cu durata <24 de luni ($\chi^2 = 2,62$, $p > 0,1$). La pacienții cu durata bolii >24 de luni, pensările au fost determinate în 41,38% (n=12) cazuri, iar la cei cu durata <24 de luni în 20% (n=4) cazuri, ($\chi^2 = 1$, $p > 0,1$). Eroziile de asemenea prevalează în grupul cu durata bolii >24 de luni – 35,71% (n=10), comparativ cu grupul cu durata mai mică – 25% (n=5), $\chi^2 = 0,63$, $p > 0,1$. La aprecierea IOP sub nivelul optim în aceste două grupuri de studiu, valorile obținute nu au variat semnificativ între ele, constituind 58,33% (n=7) la copiii cu AJI cu durata bolii >24 de luni și 66,6% (n=4) la cei cu durata bolii < 24 de luni. Valori optime ale IOP au prezentat 33,3% (n=2) copii cu durata maladiei <24 de luni și 41,67% (n=5) copii cu durata >24 de luni ($\chi^2 = 0,11$, $p > 0,1$).

Rezultatele modificărilor radiologice sugestive pentru afectarea densității osoase și nivelul de distrucție articulară în acest grup de pacienți arată că este necesară extinderea studiului pentru a analiza subiecții cu AJI o perioadă mai lungă de timp, pentru a stabili în ce măsură modificările imagistice prezente în procesul studiului vor progresa.

5.4. Evaluarea modificărilor radiologice la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei

La analiza intensității afectării osoase și articulare la copiii cu AJI incluși în studiu, pe grupuri după forma clinică a maladiei, cei cu AJI formele sistemică și poliarticulară au prezentat modificări sugestive stadiilor radiologice mai avansate – II, III, IV după Steinbrocker, dar analiza statistică pe grupuri de cercetare nu a prezentat diferențe statistic semnificative, $\chi^2=12,44$, $p>0,05$ (figura 5.8).

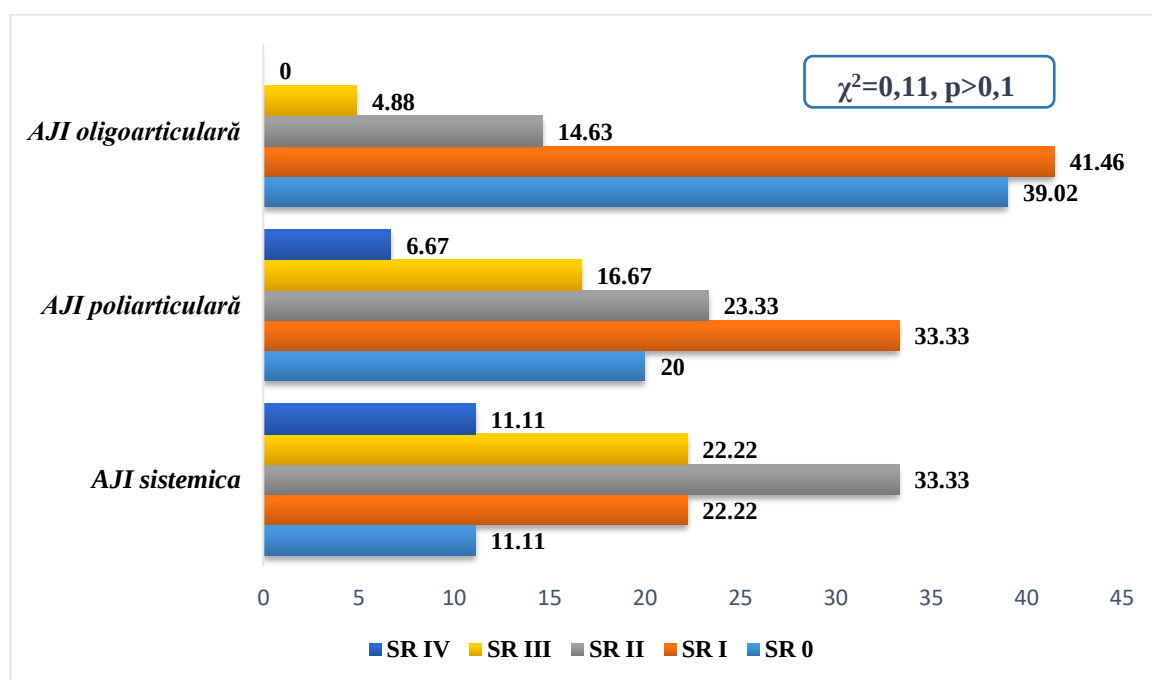


Figura 5.8. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic în funcție de forma clinică a bolii (%)

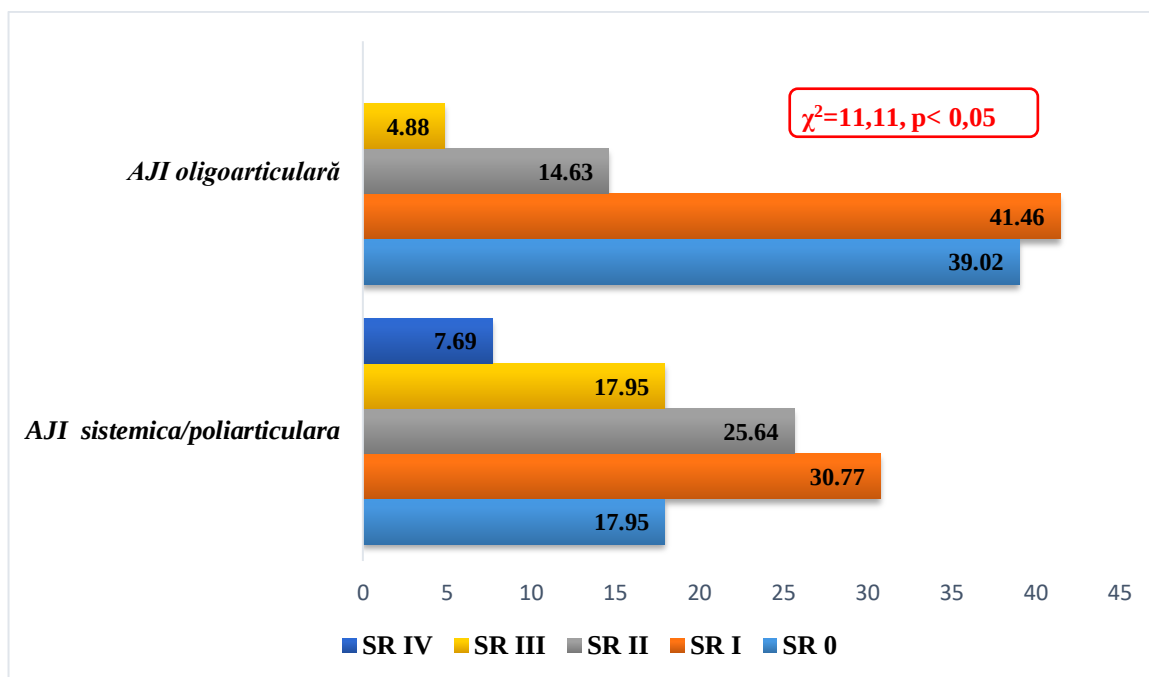


Figura 5.9. Nivelul afectării articulare la copiii cu AJI conform stadiului radiologic, regrupați după forma clinică a maladiei (%)

Pentru stadiul radiologic I, ambele grupuri au prezentat modificări în volum mai mare, predominant copiii cu forma oligoarticulară a AJI – 41,46% (nr.=17) și cei cu forma sistemică/poliarticulară – 30,77% (nr.=12). Stadiul II radiologic Steinbrocker a fost atestat la 25,64% (nr.=10) din pacienții cu forma sistemică/poliarticulară, comparativ cu 14,63% (nr.=6), stadiul III – la 17,95% (nr.=7) din copiii cu AJI sistemică/poliarticulară, 4,88% (nr.=2) – cei cu forma oligoarticulară; modificări caracteristice stadiului radiologic IV au prezentat 7,69% (nr.=3) din pacienții cu forma sistemică/poliarticulară, cei cu AJI oligoarticulară nu au avut asemenea modificări.

Rezultatele obținute la analiza indicilor de lezare articulară și a densității osoase demonstrează că pacienții cu AJI sistemică și poliarticulară au prezentat modificări radiologice mai vaste, comparativ cu cei cu forma oligoarticulară. Astfel, la copiii cu forma sistemică, scorul Sharp a fost determinat în 55,56% (nr.=5) cazuri, aceștia fiind urmați de copiii cu forma poliarticulară – 37,04% (nr.=10) și cea oligoarticulară – 10% (nr.=3), diferențe statistice fiind determinate în grupul de copii cu AJI oligoarticulară, față de formele sistemică și poliarticulară, $p<0,05$, $\chi^2=9,44$ (figura 5.10).

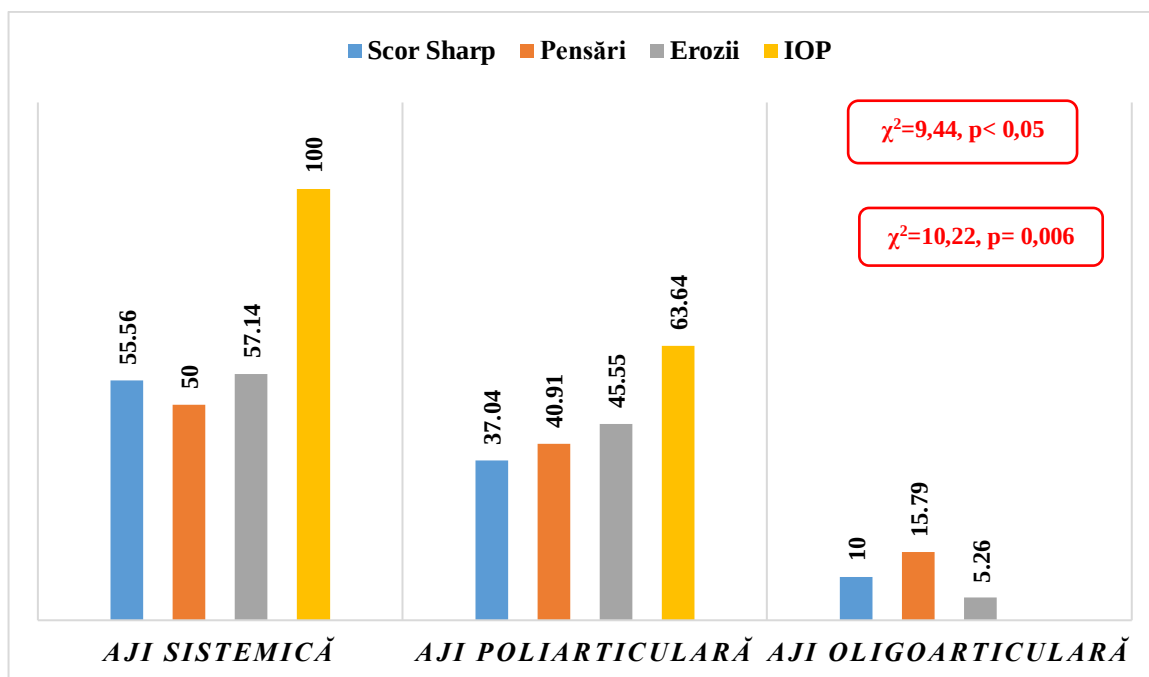
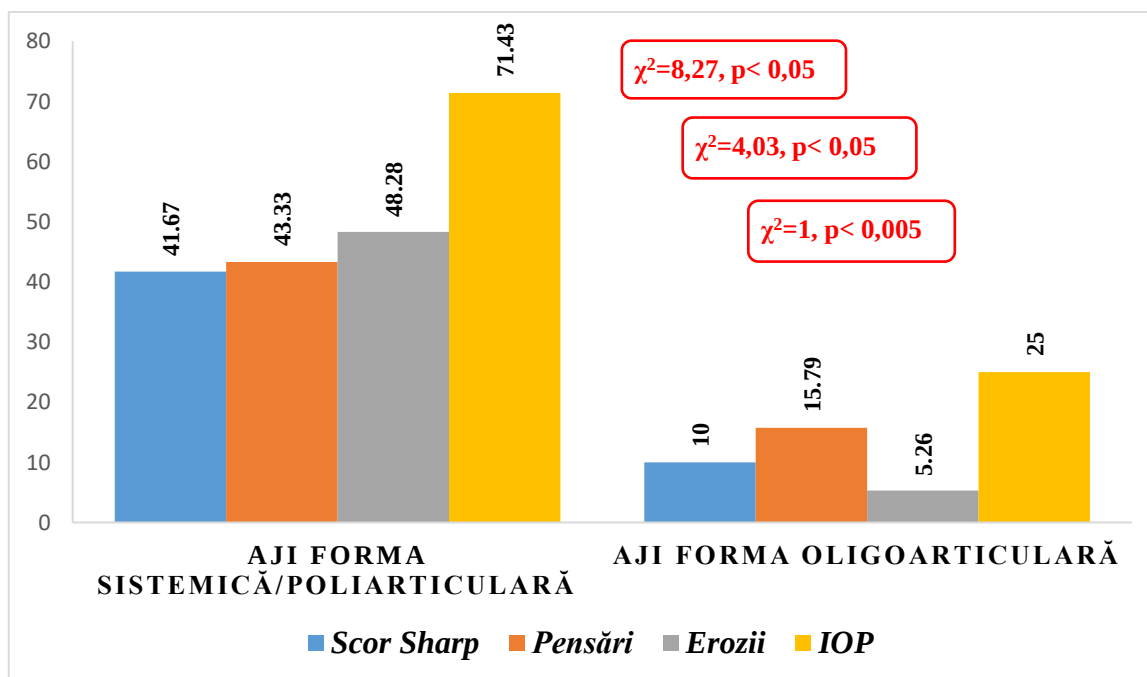


Figura 5.10. Relevanța indicilor de lezare articulară la copiii cu AJI în funcție de forma clinică a maladiei (%)

Pensări au fost determinate la 50% (nr.=4) din copiii cu AJI sistemică, la 40,91% (nr.=9) cu forma poliarticulară și la 15,79% (nr.=3) copii cu AJI oligoarticulară, fără diferențe statistice pe grupuri ($\chi^2=4,23, p>0,05$). Leziuni articulare de tipul eroziunilor au fost determinate preponderent la pacienții cu forma sistemică – 57,14% (nr.=4), la 45,55% (nr.=10) copii cu forma poliarticulară și la 5,26% (nr.=1) cu forma oligoarticulară, cu diferențe statistice pentru grupul oligoarticular față de formele sistemică și poliarticulară ($\chi^2=10,22, p=0,006$), fapt ce demonstrează că eroziunile articulare sunt leziunile ce apar înaintea pensărilor articulare, iar identificarea lor timpurie și corijarea terapiei medicamentoase previn riscul de pierdere a mobilității articulare.

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

La regruparea subiecților în două grupuri după forma clinică a maladiei, rezultatele analizei leziunilor articulare au prezentat diferențe statistice mai evidente comparativ cu fiecare subgrup de formă clinică (figura 5.11).



Figura

5.11. Relevanța indicilor de lezare articulară la copiii cu AJI în funcție de gruparea loturilor după forma clinică a maladiei (%)

Astfel, scorul Sharp în grupul mixt de subiecți, forma sistemică/poliarticulară, a fost determinat în 41,67% (nr.=15) cazuri, comparativ cu 10% (nr.=3) copii cu forma oligoarticulară, diferență statistic semnificativă ($\chi^2=8,27, p<0,05$). Pensări au fost atestate la 43,33% (nr.=13) pacienți din grupul cu AJI sistemică/poliarticulară comparativ cu 15,79% (nr.=3) copii cu forma oligoarticulară, diferență semnificativă statistic ($\chi^2=4,03, p<0,05$); eroziuni au fost determinate la 48,28% (nr.=14) din copiii cu forma sistemică/poliarticulară și la 5,26% (nr.=1) din cei cu forma oligoarticulară, rezultatele la fel prezentând diferențe statistic semnificative între cele două grupuri ($\chi^2=1, p<0,005$).

Indicele osteoporotic a avut valori suboptime la 71,43% (nr.=10) copii din grupul cu forma sistemică/poliarticulară a AJI, comparativ cu 25% (nr.=1) cu forma oligoarticulară, fără diferențe statistice între grupuri ($\chi^2=2,82, p>0,05$).

5.5. Rezultatele aprecierii riscului de apariție a dereglărilor mineralizării osoase la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul cercetării s-a efectuat de asemenea estimarea riscului de apariție a dereglării mineralizării osoase și, respectiv, a riscului de fractură la copiii cu AJI, folosind „tabelul 2x2” și calculând indicatorii necesari, cu interpretarea rezultatelor obținute.

Astfel, conform rezultatelor studiului, riscul relativ (RR) pentru prezența scorului Sharp în lotul de copii cu tratament GCS a prezentat o valoare de 2,133, adică dublă față de lotul de copii care nu au primit tratament steroid, considerat un risc înalt. Prin urmare, prezența scorului Sharp la copii cu AJI este un factor de risc pentru apariția dereglării mineralizării osoase, iar faptul că ÎÎ nu include valoarea 1 arată că există o asocieră pozitivă între dereglarea mineralizării osoase și scorul Sharp (*tabelul 5.1*).

Tabelul 5.1. Estimarea riscului relativ al scorului Sharp la copiii cu AJI pe grupuri de tratament

Parametri	Valori	Interval de încredere (ÎÎ)	
		Minim	Maxim
Odds ratio	0,227	0,072	0,721
Copii cu tratament GCS	2,133	1,253	3,631
Copii fără tratament GCS	0,485	0,245	0,958

Având în vedere faptul că prezența pensărilor și a eroziunilor face parte din determinarea scorului Sharp, aprecierea riscului relativ a determinat rezultate pozitive (*tabelul 5.2*). Astfel, RR pentru prezența pensărilor la copii cu AJI supuși tratamentului cu GCS a prezentat valori de 2,52, cu ÎÎ=1,31-4,81, iar pentru eroziuni în grupul de copii cu tratament GCS a fost obținut un RR egal cu 2,44, cu ÎÎ=1,26-4,70, fiind considerat risc înalt. Așadar, putem conchide că aceștia sunt factori de risc pentru dereglarea mineralizării osoase și arată o asocieră pozitivă între dereglarea metabolismului osos și prezența lor la examenul radiologic.

Tabelul 5.2. Estimarea riscului relativ de pensări și eroziuni la copiii cu AJI pe grupuri de tratament

Pensări			
Parametri	Valori	Interval de încredere	
		Minim	Maxim
Odds ratio	0,170	0,046	0,629
Copii cu tratament GCS	2,52	1,31	4,81
Copii fără tratament GCS	0,430	0,202	0,915
Eroziuni			
Odds ratio	0,188	0,050	0,701
Copii cu tratament GCS	2,44	1,26	4,70
Copii fără tratament GCS	0,458	0,217	0,966

A fost calculat riscul relativ și pentru indicele osteoporotic la pacienții cu AJI pe grupuri de tratament, dar am obținut rezultate nesemnificative: RR la copiii cu tratament GCS a constituit 0,224 (ÎÎ=0,035-1,35), la cei fără tratament GCS – 2,35 (ÎÎ=1,01-5,45), cifre ce pot fi explicate prin numărul mic de pacienți la care a fost apreciat RR.

Pentru că analiza modificărilor radiologice la copiii incluși în studiu, divizați după durata bolii, nu au prezentat rezultate cu diferențe semnificative statistic, posibil din motivul duratei prea mici a bolii (24 de luni), riscul relativ pentru spectrul de parametri radiologici nu a putut fi determinat. Pe grupurile formate în funcție de forma bolii, riscul relativ obținut a fost nesemnificativ. Astfel, în grupul de copii cu AJI sistemică/poliarticulară am obținut un RR egal cu 1,90 (ÎÎ=1,30-2,79), iar în grupul celor cu AJI oligoarticulară RR a fost egal cu 0,29 (ÎÎ=0,10-0,85).

5.6. Concordanța parametrilor ultrasonografiei cantitative (QUS) și ai absorbtimetriei cu raze X (DXA) la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

În conformitate cu obiectivele trasate, după studierea valorilor cantitative ale metaboliților osoși, ne-am propus estimarea calitativă a densității mineralizării osoase la copiii cu AJI. Osteoporoza este considerată o maladie „tăcută”, deseori fără manifestări clinice, cu examene paraclinice de laborator și imagistice frecvent fără abateri, dar cu creștere intensă a fragilității osoase și cu risc înalt de fracturi prin traumatisme minore.

Până acum, ca rezultat al diverselor studii asupra dereglărilor metabolismului osos la copiii cu patologii cronice, au fost propuși unii algoritmi de diagnostic al osteopeniei/osteoporozei la copii. Ca metodă de screening pentru evaluarea densității mineralizării osoase este utilizată densitometria cu ultrasunete (ultrasonografia cantitativă), cu ajutorul căreia apreciem densitatea osoasă la nivelul scheletului periferic (radius, ulnă sau tibie). Standardul „de aur” pentru determinarea modificărilor densității osoase este considerată absorbtimetria cu raze X (DXA), care are avantajul de a evalua DMO direct, în locații cu risc înalt pentru fractură osteoporotică, mai frecvent vertebrele lombare, articulația șoldului, osul femural sau întregul schelet, metoda având un grad de iradiere minuscul.

Astfel, la 39 de copii din lotul general de studiu (n=84) a fost cercetată densitatea minerală osoasă prin densitometrie ultrasonografică la nivel de radius și ulnă. Valorile medii obținute ale

scorului Z în lotul general au constituit $-1,9 \pm 1,4$, mediana fiind de $-2,1$, valori ce descriu modificări ale densității osoase caracteristice osteopeniei statistic ne semnificative ($p > 0,05$).

Analizând parametrii scorului Z în loturile de studiu în funcție de forma clinică a AJI, nu au fost depistate valori statistic veridice – $p > 0,05$ (tabelul 5.3). Astfel, cele mai înalte valori medii ale scorului Z au fost depistate la copiii cu forma oligoarticulară – $-2,1 \pm 1,4$, mediana fiind de $-2,2$, urmată de AJI poliarticulară cu valori medii ale Z de $-1,9 \pm 1,4$, mediana fiind $-2,1$, apoi de AJI sistemică, scorul Z constituind $-1,3 \pm 0,9$, mediana fiind $-1,6$.

În același timp, copiii din loturile de studiu cu durata bolii < 24 de luni sau > 24 de luni au prezentat valori egale ale scorului Z: $-1,9 \pm 2,1$ vs $-1,9 \pm 2,0$, mediana fiind de $-2,1$ și, respectiv, $-2,0$ ($p > 0,05$).

Tabelul 5.3. Analiza comparativă a valorilor scorului Z la copiii cu AJI în funcție de forma clinică, durata bolii și tratamentul aplicat

Loturile de studiu, nr. copii	Densitometria ultrasonografică, scorul Z	P
AJI forma sistemică (n=5)	$-1,3 \pm 0,9$	$> 0,05$
AJI forma poliarticulară (n=19)	$-1,9 \pm 1,4$	$> 0,05$
AJI forma oligoarticulară (n=15)	$-2,1 \pm 1,4$	$> 0,05$
Durata bolii < 24 luni (n=19)	$-1,9 \pm 1,5$	$> 0,05$
Durata bolii > 24 luni (n=20)	$-1,9 \pm 1,2$	$> 0,05$
Tratament fără GCS (n=20)	$-1,7 \pm 1,3$	$> 0,05$
Tratament cu GCS (n=17)	$-2,1 \pm 1,4$	$> 0,05$

Tabelul 5.4. Distribuția copiilor cu AJI în funcție de formele clinice la examinarea prin QUS

		AJI sistemică (n, %)	AJI poliarticulară (n, %)	AJI oligoarticulară (n, %)
Scorul Z	$\geq (-1,0)$	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		$> 0,05$, $\chi^2 = 3,90$		

La analiza valorilor obținute ale scorului Z la copiii care au urmat tratament de durată cu GCS am determinat valori mai înalte: $-2,1 \pm 1,4$, mediana de $-2,1$, comparativ cu cei care nu au urmat terapie cu GCS: $-1,7 \pm 1,3$, mediana $-2,0$, $p > 0,05$ (tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Distribuția copiilor cu AJI în funcție de durata bolii și tratamentul aplicat

		Durata bolii <24 luni (n, %)	Durata bolii >24 luni (n, %)	Tratament fără GCS (n, %)	Tratament cu GCS (n, %)
Scorul Z	$\geq (-1,0)$	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, $\chi^2=0,34$			

Ponderea copiilor în funcție de intervalele valorilor scorului Z, apreciat prin densitometrie ultrasonografică, este ilustrată în figurile ce urmează.

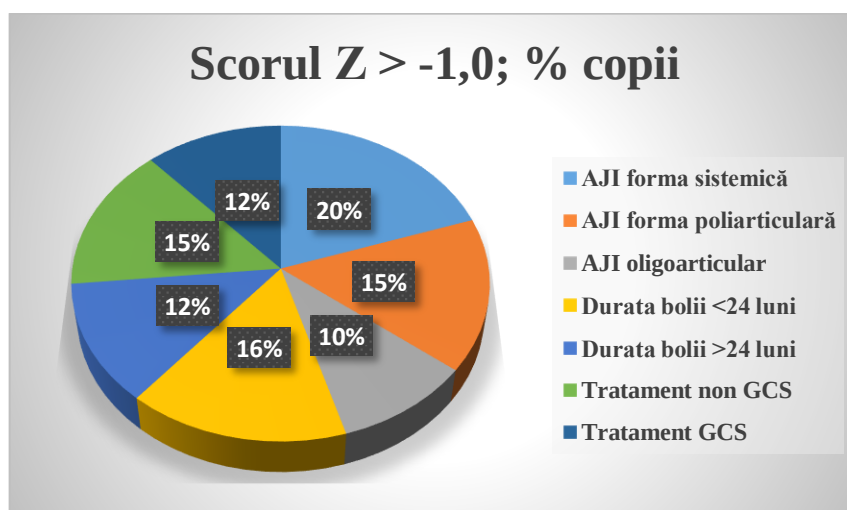


Figura 5.12. Ponderea copiilor cu AJI cu scorul Z cu valori normale

Astfel, după forma clinică a maladii, copiii care au prezentat valori normale ale DMO au fost repartizați astfel: 20% copii cu AJI sistemică, 15% cu AJI poliarticulară și 10% cu AJI oligoarticulară. Din pacienții cu durata bolii <24 de luni, 16% au prezentat valori normale ale DMO, iar din cei cu durata bolii >24 de luni – doar 12%. În grupul cu tratament steroid, doar 12% din copii au avut valori normale ale DMO, iar în grupul fără acest tratament – 15% (figura 5.12).

Repartiția rezultatelor obținute cu valori sugestive pentru osteopenie – scorul Z $(-1,0) - (-2,5)$ – a fost următoarea: conform formei clinice a bolii, valori reprezentative au prezentat copii cu forma sistemică a AJI – 22%, urmați de cei cu forma oligoarticulară – 12%, apoi de pacienții cu AJI poliarticulară 11%. Valori ale scorului Z sugestive pentru osteopenie au prezentat 12% din copii cu durata bolii <24 de luni și 15% din cei cu durata bolii >24 de luni (figura 5.13).

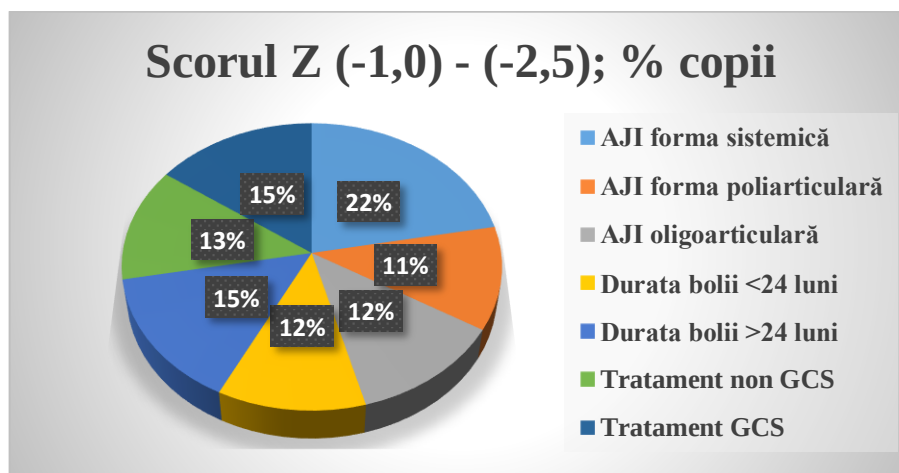


Figura 5.13. **Ponderea copiilor cu AJI cu scorul Z caracteristic osteopeniei**

Am determinat prevalența unui scor Z sugestiv osteoporozei la copiii cu AJI oligoarticulară în 21% cazuri; la cei cu AJI poliarticulară – 16%; la pacienții cu durata bolii <24 de luni – 16%, la cei cu durata maladiei >24 de luni – 15% cazuri; la fel în 16% cazuri au prezentat osteoporoză copiii din grupul cu/fără tratament cu GCS (figura 5.14).

Astfel, putem conchide că pacienții cu forma oligoarticulară a AJI și cei din ambele grupuri formate în funcție de tipul de tratament urmat (cu tratament de durată cu GCS, fără tratament cu GCS) au prezentat valori înalte ale scorului Z, caracteristice osteoporozei, în lotul general de copii examinați prin densitometrie osoasă cantitativă cu ultrasunet prevalând modificări specifice osteopeniei.

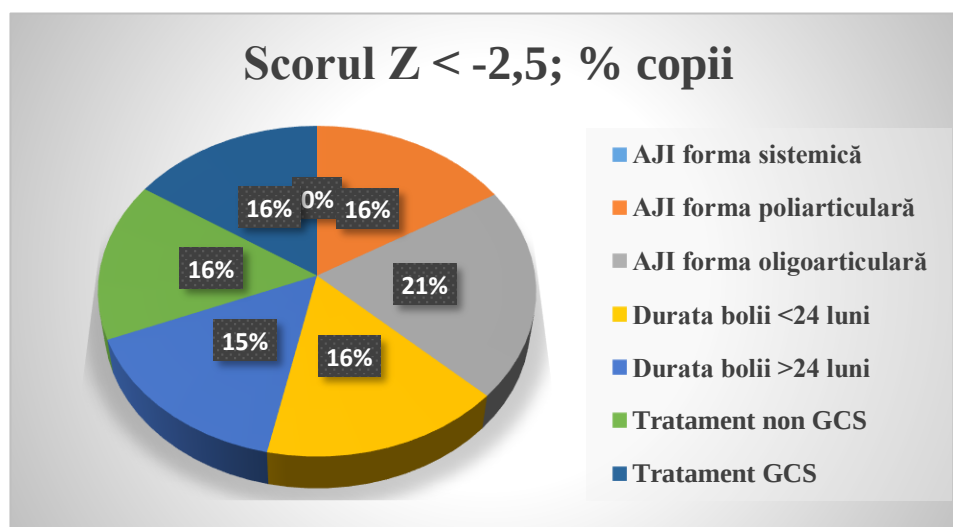


Figura 5.14. **Ponderea copiilor cu AJI cu scorul Z caracteristic osteoporozei**

5.7. Rezultatele evaluării mineralizării osoase prin DXA la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

Prin absorbtionometrie cu raze X (DXA) a întregului schelet au fost examinați 8 copii cu AJI, care la aprecierea densității osoase prin metoda ultrasonografică au prezentat valori ale scorului Z DMO $<-2,0$. Valori medii sugestive pentru osteoporoză au avut copiii cu AJI sistemică cu scorul Z DMO = $-3,2 \pm 0,5$, copiii cu durata bolii >24 de luni, cu valori medii Z DMO = $-3,0 \pm 0,6$ și cei cu tratament îndelungat cu GCS, cu scorul Z DMO = $-2,9 \pm 0,6$, date statistic nesemnificative (tabelul 5.6). Copiii cu AJI forma poliarticulară și copiii cu durata bolii <24 de luni au prezentat valori medii ale scorului Z sugestive pentru osteopenie: $-2,4 \pm 1,0$ și, corespunzător, $-1,8 \pm 0,9$.

Tabelul 5.6. Valorile medii ale scorului Z determinate prin DXA la copiii cu AJI distribuiți după forma clinică, durata bolii și tipul de tratament aplicat

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

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

Tabelul 5.7. Distribuția copiilor în funcție de formele clinice ale AJI la examinarea prin DXA

		AJI sistemică, n, %	AJI poliarticulară, n, %	AJI oligoarticulară, n, %
DXA, scor Z	$\geq (-1,0)$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	$(-1,0) - (-2,5)$	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)
	$< (-2,5)$	3 (100%)	1 (20%)	0 (0%)
p, χ^2		$<0,05$, $\chi^2=3,90$		

Importantă s-a dovedit a fi constatarea faptului că, din numărul total de copii ($n=8$) investigați prin DXA, niciunul nu a prezentat valori normale ale scorului Z, astfel confirmându-se ipoteza că pacienții care au prezentat valori anormale la densitometria osoasă ultrasonografică, suspectându-se dereglări ale mineralizării osoase de tip osteopenic/osteoporotic, vor prezenta valori anormale la DXA a scheletului.

Tabelul 5.8. Distribuția copiilor cu AJI în funcție de durata maladiei și tipul de tratament la examinarea prin DXA

Loturile de studiu	Scorul Z $> -1,0$ nr. copii (%)	Scorul Z $(-1,0) - (-2,5)$ nr. copii (%)	Scorul Z $< -2,5$ nr. copii (%)
Durata bolii <24 luni	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Durata bolii >24 luni	0 (0%)	2 (33,33%)	4 (66,67%)
Tratament fără GCS	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Tratament cu GCS	0 (0%)	3 (42,86%)	4 (57,14%)

La analiza corelației valorilor densitometriei osoase ultrasonografice cu alți parametri studiați în cadrul cercetării, legități statistic veridice nu au fost înregistrate, pe când valorile DXA obținute au prezentat interdependențe negative cu valorile pyrilinkului obținute la fete, date descrise mai sus.

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

În conformitate cu obiectivele cercetării, prin regresie logistică, am identificat factorii predictivi ai dereglării mineralizării osoase la copiii cu AJI. Astfel, am obținut un scor din 14 factori din toți cei analizați, parte a chestionarului cercetării, aceștia fiind: durerile în sectorul

cervical, durerile toracolombare, osalgiile, căderea părului, dereglarea ținutei, sedentarismul, insuficiența alimentară de calciu și de fosfor, rahitismul la vârstă fragedă, fracturile atraumatice, stadiul radiologic după Steinbroker, scorul Sharp și pyrilinksul (tabelul 5.9).

Tabelul 5.9. Factori predictivi pentru dereglarea mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică

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

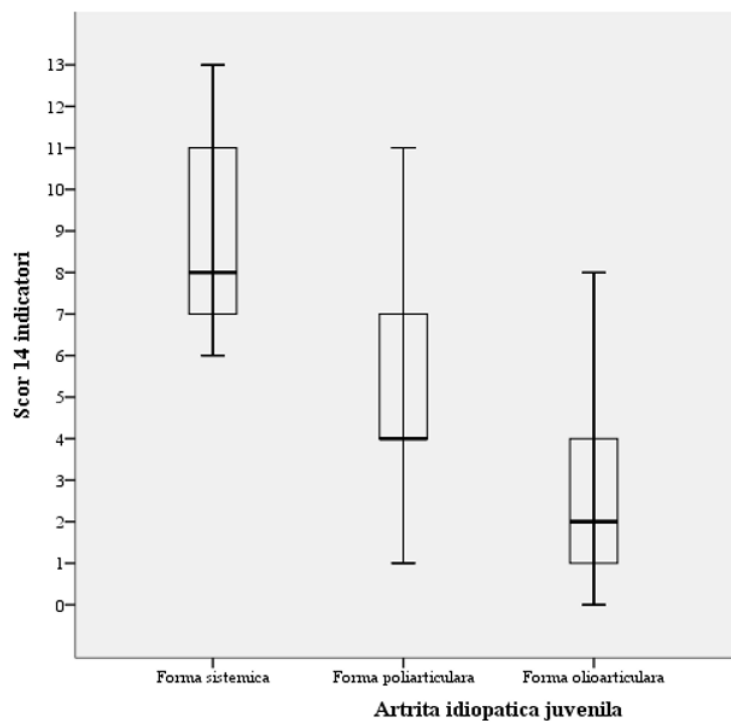


Figura 5.15. Distribuția scorului factorilor predictivi în funcție de forma clinică a AJI

În urma analizei datelor obținute în cercetare, a fost elaborat algoritmul de optimizare a conduitei de diagnostic al demineralizării osoase la copiii cu artrită juvenilă idiopatică (figura 5.16).

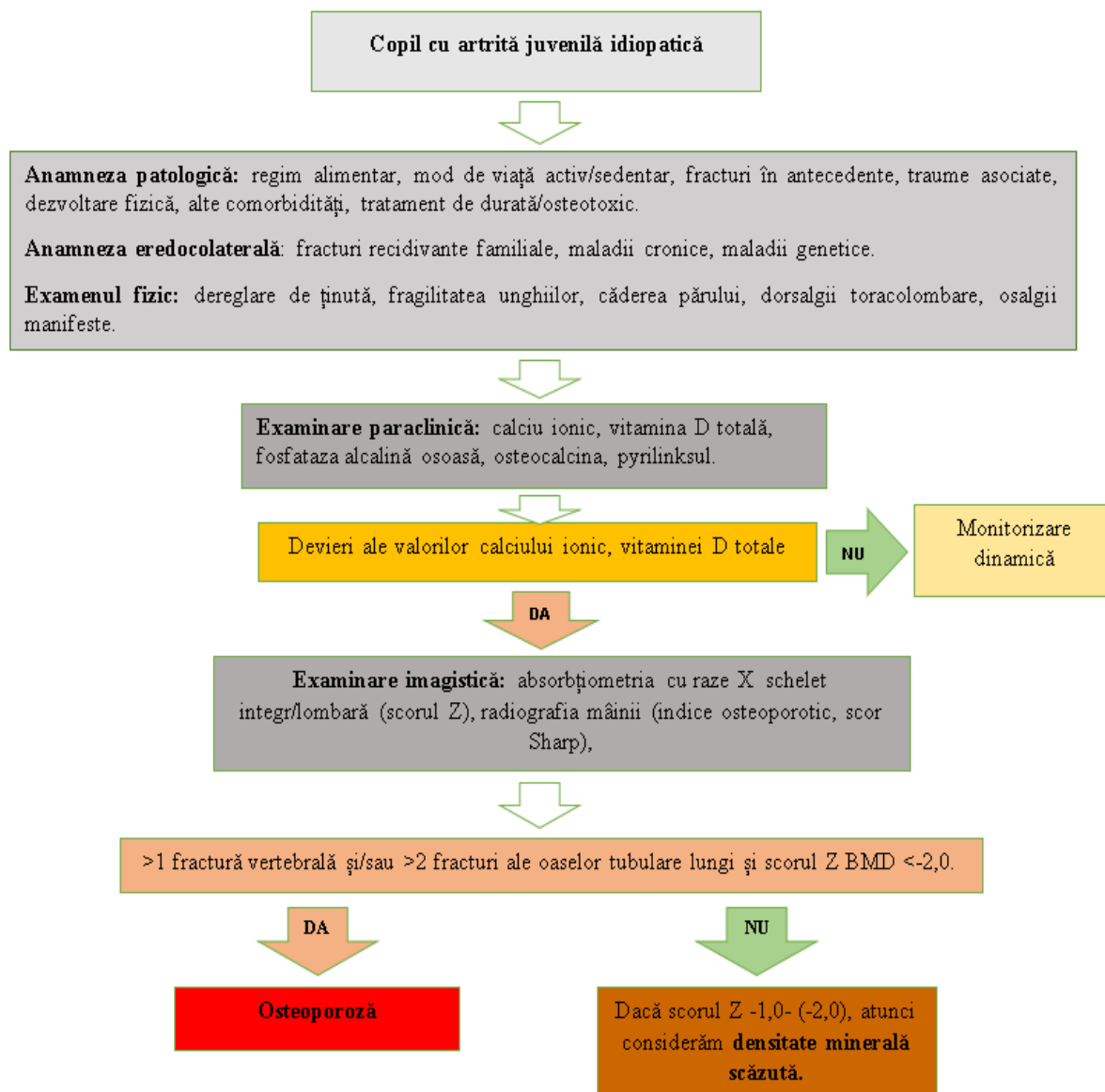


Figura 5.16. Algoritmul de diagnostic al dereglării mineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică

6. MINERALIZAREA OSOASĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

O problemă actuală și importantă pentru sănătatea publică este dereglarea mineralizării osoase, în special în cadrul maladiilor cronice la copii, care, conform mai multor studii [1, 7, 85, 87, 98, 105, 107], este în continuă creștere în ultimele decenii. Copiii cu AJI sunt expuși riscului de a dezvolta leziuni permanente ale articulațiilor din cauza inflamației cronice și a degradării cartilajului și a oaselor.

Cercetarea realizată a evidențiat probleme semnificative ca urmare a afectării țesutului osos la copiii cu artrită juvenilă idiopatică prin reliefaarea complicațiilor, o descriere succintă în comparație cu datele literaturii.

Studiul efectuat a pus în evidență importanța determinării timpurii a dereglărilor mineralizării osoase la copiii cu AJI pentru prevenirea potențialelor consecințe pe termen lung și diminuarea impactului asupra calității vieții acestor pacienți. Rezultatele obținute demonstrează rolul important al diferiților factori în homeostazia metabolismului osos la copiii cu AJI, precum și valoarea de diagnostic a markerilor remodelării osoase și a instrumentelor imagistice corespunzătoare în stabilirea cât mai devreme a dereglărilor mineralizării osoase.

A fost determinat rolul modului de viață în apariția riscului de afectare osoasă și dezvoltare a manifestărilor clinice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.

6.1. Aspecte ce rezultă din analiza factorilor alimentari și a manifestărilor clinice ale dereglării metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică

Stilul de viață, obiceiurile alimentare și activitatea fizică sunt factori importanți în dereglarea mineralizării osoase la copiii cu maladii cronice reumatice, la cei cu artrită juvenilă idiopatică. Lucruri de importanță nesemnificativă aparent, dar care, fiind neglijate în timp, în comun cu manifestările patogenice ale maladiei și tratamentul osteotoxic de durată, au un impact major asupra prognosticului pentru fiecare pacient.

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat că alimentația copiilor și activitatea fizică sunt marcate de unele dezechilibre mai mult sau mai puțin accentuate. Este de menționat faptul că datele privind nutriția și activitatea fizică le-am obținut retrospectiv, întrebând pacienții și familiile acestora despre preferințele alimentare ale copilului, ceea ce ar fi putut duce la pierderea datelor relevante. Astfel, a fost determinată o carență vădită de fosfor (51,19%) și de calciu (57,14%) în alimentație la copiii cu AJI din lotul general de studiu. Sedentarismul a prezentat rezultate statistic

semnificative în lotul general de pacienți, cu predilecție pentru fete – 29,63%, comparativ cu băieții – 10,71%, dar și în cazul copiilor cu AJI cu tratament GCS – 37,04%, la copiii cu durata bolii >24 de luni – 28,57%, la cei supuși tratamentului steroid – 37,04% cazuri.

Deficitul alimentar de fosfor și de calciu a fost evident în lotul de copii cu tratament glucocorticosteroid, astfel carența de fosfor fiind determinată la 70,14% din respondenți, iar carența alimentară de calciu – la 68,86%, precum și la copiii cu durata bolii >24 de luni – 65,12%. Totodată, copiii cu durata bolii >24 de luni au raportat un mod de viață sedentar în 28,57% cazuri, fapt explicat probabil prin imobilizarea temporară din recăderile maladiei sau îndelungată, de asemenea fiind sedentari și 37,04% din copiii cu tratament cu GCS.

Studiul densității mineralizării osoase la copiii spanioli cu AJI realizat de Zavala și colab. nu a stabilit corelații cu factorii alimentari sau cu activitatea fizică a copiilor, date obținute și în cercetarea efectuată de K.P. Markula-Patjas [210, 211]. Un studiu transversal efectuat de S. Dey și colab. [211] a analizat DMO la copiii cu AJI prin asocierea factorilor de risc, înregistrând rezultate similare cercetării noastre: carență alimentară de calciu, de vitamina D și activitate fizică redusă.

Una dintre limitările studiului efectuat este faptul că nu au fost incluse datele referitoare la suplimentele medicamentoase de vitamină D și calciu de la debutul bolii în analiza noastră, deoarece documentația privind aceste suplimente în fișele de sănătate este vagă și de multe ori nu a inclus doza sau durata administrării.

În concluzie, este necesar să menționăm faptul că la copii cu maladii cronice reumatice, precum AJI, pe lângă controlul medicamentos al maladiei, este foarte important echilibrul alimentar și activitatea fizică, cu monitorizarea acestora în dinamică. Pentru toți copiii cu boli cronice, dar și pentru cei sănătoși, este foarte importantă menținerea unui aport nutrițional adecvat printr-o alimentație variată și echilibrată, și promovarea activității fizice, care îmbunătățește nu numai sănătatea cardiovasculară, ci și sănătatea oaselor.

6.2. Aspecte ce rezultă din analiza fracturilor la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, date retrospective

Relația dintre bolile inflamatorii cronice și alterarea metabolismului osos la copii este cercetată pe larg. Tulburările autoimune sistemice, cum ar fi AJI, pot afecta sistemul osos, provocând reducerea DMO și un risc înalt de fracturi prin fragilitate osoasă în zonele scheletului la copiii și adolescenții cu AJI, iar până la 50% din adulții cu antecedente de AJI prezintă o masă

osoasă vădit redusă [213, 214]. Lien și colab. au studiat conținutul mineral osos și densitatea mineralizării osoase la nivelul întregului schelet, spina lombară și a colului femural la 105 adolescenți cu debut timpuriu de AJI și cu o durată medie a bolii de 14,2 ani. Cercetătorii au constatat că 41% din pacienți aveau conținutul mineral osos total scăzut, fapt ce a fost în strânsă corelație cu scăderea medie a greutateii și a înălțimii, durata și activitatea bolii și numărul de articulații implicate [27]. Atingerea a circa 50% din maximul de masă osoasă are loc în timpul pubertății, datorită creșterii grosimii corticale osoase și mineralizării trabeculare. Prin urmare, scăderea maximului de masă osoasă poate fi determinată de afecțiuni predispozante pentru afectarea sistemului osos la copiii cu AJI, pe lângă citokinele inflamatorii elevate, utilizarea GCS, activitatea fizică scăzută, alterarea conținutului mineral osos și malnutriția cu deficiență de calciu și vitamină D [214, 216]. Așadar, acumularea masei osoase este suprimată la pacienții cu AJI, ceea ce duce la fragilitate osoasă și la un risc înalt de fractură [215].

Studiul efectuat de Burnham și colab., care a inclus 1939 de copii cu AJI și aproximativ 200.000 de copii în lotul de control, a determinat un risc clinic semnificativ crescut de fracturi nevertebrale în primul grup (6,7% la pacienți față de 3,3% în controale) [217]. În artrita juvenilă idiopatică, osteoporoza se dezvoltă preponderent la nivelul colului femural și al radiusului, comparativ cu coloana lombară [218]. Cu toate acestea, fracturile vertebrale sunt o manifestare importantă, dar subapreciată, a osteoporozei secundare, în special în subtipurile poliarticulare și sistemice ale AJI, iar terapia cu GCS este printre cei mai puternici factori de risc pentru dezvoltarea atât a fracturilor vertebrale, cât și a celor nevertebrale la acești pacienți.

Diferite studii au demonstrat o prevalență de 6-34% a accidentelor vertebrale de compresiune la copiii cu boli inflamatorii cronice [219, 220]. Studiul canadian STOPP (*Steroid-Associated Osteoporosis in the Paediatric Population / Osteoporoza indusă de glucocorticoizi în populația pediatrică*) a evaluat sănătatea coloanei vertebrale la 134 de copii cu afecțiuni reumatice în termen de 30 de zile de la începerea tratamentului glucocorticosteroid, stabilind la 7% dintre pacienți fracturi vertebrale; 2 (9%) copii cu AJI forma sistemică au dezvoltat fracturi vertebrale, în timp ce fracturi nevertebrale au fost observate la 28 de copii cu alte forme de AJI. Copiii cu fracturi vertebrale accidentale au prezentat o scădere mai mare a scorului Z DMO la nivelul spinei lombare în primele șase luni în studiul efectuat de A.M. Huber și colab. și o prevalență de 29-45% mai târziu în timpul tratamentului, cu o incidență de până la 33% în primii ani de administrare a GCS [98,221].

Diferite studii au raportat o prevalență de 7% a FV la copiii cu tulburări autoimune în termen de 30 de zile de la inițierea GCS, o prevalență de 29-45% mai târziu în cursul tratamentului, cu o incidență de până la 33% în primii ani de administrare a GCS [98].

Rezultatele prezentei cercetări, corelate cu cele ale altor studii, au demonstrat că 22,62% din copiii incluși în lotul de studiu au prezentat fracturi de tip „low-trauma”, cu prevalență la nivelul radiusului (60%) și al ulnei (25%). Este de menționat faptul că 20% din copiii care au avut fracturi în anamneză au suportat fracturi repetate, iar 10% din copiii cu AJI au raportat fracturi duble. Evaluarea spectrului fracurilor în funcție de sex masculin/feminin nu a constatat diferențe statistic semnificative. Copiii cu durata bolii >24 de luni au prezentat o distribuție diversă a fracturilor, comparativ cu cei cu durata bolii <24 de luni. Astfel, 50% din copiii cu AJI cu o durată a bolii >24 de luni au avut fracturi la nivel de radius, 35,71% – la nivel ulnar și în proporții egale de 7,14% – fracturi la nivel de femur, fibulă, lombar, radiocarpian și falangian, iar în 14,29% cazuri au fost menționate fracturi duble. Studiul desfășurat pune în evidență importanța fracturilor prin low-trauma la copiii cu AJI. Astfel, fracturi prin traumatisme minore au prezentat 30,23% din pacienții cu durata bolii >24 de luni, 60% din copiii cu AJI sistemică și 35,51% din cei supuși tratamentului cu GCS, rezultate statistic semnificative.

Un alt studiu efectuat de Ward și colab. a evaluat incidența și predictorii fracturilor osteoporotice de fragilitate și potențialul de recuperare spontană pe parcursul a șase ani de la inițierea tratamentului GCS la 136 de copii cu afecțiuni reumatice. Incidența cumulată a fracturilor pe șase ani a fost de 10,1% pentru fracturile nevertebrale și de 16,3% pentru cele vertebrale. Un total de 63% din fracturile vertebrale au avut loc în primii doi ani de tratament, cu o incidență maximă la 12 luni, iar 84% din copii au avut remodelare completă a corpului vertebral. Incidența fracturilor vertebrale a fost prezisă de creșterea activității bolii și scorurile Z ale indicelui de masa corporală (IMC) în primele 12 luni și a redus scorul Z DMO la nivel de spina lombară în primele șase luni. În schimb, doze medii zilnice mai mari de GCS au crescut incidența atât a fracturilor vertebrale, cât și a celor nevertebrale: fiecare creștere a dozei medii zilnice de GCS cu 0,5 mg/kg a fost asociată cu un risc de 2,1 ori mai mare de fracturi vertebrale și nevertebrale la distanța de șase ani [222, 223]. Copiii au singurul potențial mediat de creștere pentru a restabili înălțimea normală a corpului vertebral după fracturi vertebrale. Acesta este un fenomen interesant în osteoporoza pediatrică, deoarece remodelarea spontană a corpului vertebral poate apărea chiar și în absența unei terapii specifice. Perioada peripubertară este un moment critic pentru a determina dacă un copil are un potențial de creștere reziduală suficient pentru a permite această remodelare

vertebrală. Cu toate acestea, se știe că copiii mai mari cu un potențial de creștere rezidual mai mic, copiii cu un deficit de creștere și cei cu factori de risc în curs de desfășurare (utilizarea GCS, maladie cronică necontrolată, colaps vertebral sever și imobilizare) au un potențial mai mic de recuperare spontană [223].

Totuși, în baza rezultatelor analizei incidenței fracturilor la copii cu AJI din studiul desfășurat putem concluda că pacienții cu AJI formele sistemică și poliarticulară, cei cu durata bolii >24 de luni și cu tratament glucocorticosteroid sunt mai vulnerabili pentru fracturi, în special fracturi prin traumatism minor, cu localizare preponderent la nivel radial și/sau ulnar.

6.3. Aspecte ce rezultă din analiza markerilor biochimici ai metabolismului osos la copii cu artrită juvenilă idiopatică

Interpretarea markerilor biochimici ai metabolismului osos la copii în raport cu populația adultă este o provocare, dat fiind faptul că biomarkerii metabolismului osos reprezintă efectele combinate ale formării osoase, creșterii scheletului și remodelării osoase. Fosfataza alcalină totală este considerată un marker adecvat pentru evaluarea dereglării metabolismului osos și este frecvent utilizată, datorită costului scăzut și accesibilității, în evaluarea și monitorizarea pacienților fără maladie hepatică cronică. Fosfataza alcalină totală este stabilă, cu un timp de înjumătățire relativ lung și nu prezintă o variație circadiană semnificativă [224]. Osteocalcinul este derivat din cea mai abundentă proteină necolagenică osoasă, se consideră că este secretat exclusiv de osteoblaste și astfel se corelează cu activitatea osteoblastică, cu procesul de formare și mineralizare osoasă [225, 226]. OC prezintă valori crescute în procesul de formare osoasă intensivă și valori reduse în procesul de turnover osos scăzut. Piridinolina este prezentă predominant în cartilajul articular și într-o măsură mai mică în os, în timp ce deoxipiridinolina este mai abundentă în țesuturile mineralizate, cum ar fi osul și dentina [225, 227].

O serie de studii au arătat că markerii metabolismului osos ar putea reprezenta indici ai turnoverului osos la pacienții cu osteoporoză. La adulți, biomarkerii metabolismului osos prezic riscul de fractură și modificările densității minerale osoase și pot fi utilizați pentru monitorizarea eficacității tratamentului cu bifosfonați [224, 226]. Evaluarea metabolismului osos la copii și adolescenți prin utilizarea acestor markeri biochimici este mai complicată, fiind determinată de variabilitatea în funcție de vârstă, sex sau de pubertatea cu creștere rapidă [228]. Rolul markerilor metabolismului osos la copii cu fragilitate osoasă de diversă genă a fost amplu studiat de S.A. Bowden [224]. În acest studiu, cercetătorii au găsit o asocieră între markerii de formare osoasă și

markerii de resorbție osoasă la pacienții pediatrici cu boli metabolice osoase, prin determinarea unor corelații pozitive între OC și fosfataza alcalină osoasă, OC serică și markerii urinari de resorbție osoasă. Acest lucru confirmă ideea că markerii de formare și resorbție osoasă se corelează direct cu un status de turnover osos intens. Alt studiu similar, efectuat de S. Van Coeverden, ce a inclus copii sănătoși sugerează că markerii osoși derivă și reflectă aceleași procese de modelare, remodelare osoasă și creștere epifizară [228].

Același studiu efectuat de S.A. Bowden [224] a identificat asocieri negative semnificative între markerii urinari de resorbție osoasă (PD și DPD) și DMO lombară, în cohorta de pacienți pediatrici cu clinică de fragilitate osoasă, rezultate asemănătoare fiind obținute și în cercetările efectuate de S. Van Coeverden și Z. Harel și colab. [228, 229]. Studiul realizat de Jurimäe și colab. a stabilit o asocieră negativă între markerii metabolismului osos și DMO a spinei lombare, rămânând semnificativă chiar și după ajustarea valorilor în funcție de vârstă și stadiul de pubertate [229]. Nici studiul efectuat de S.A. Bowden și colab. nu a determinat corelații semnificative între markerii de formare osoasă și scorul Z DMO lombară. Autorii consideră că acest lucru sugerează ideea că markerii metabolismului osos nu prezic în mod direct nivelul scăzut de DMO, fapt ce este în acord cu studiul desfășurat de van der Sluis și colab. [108], care a constatat că markerii metabolismului osos nu pot prezice DMO la copii atât timp cât nu sunt ajustați după vârstă, sex și perioada de dezvoltare scheletică.

Ținând cont de constatările clinice obținute pe cohortă în studiul desfășurat, ne-am propus să investigăm nivelul de mineralizare osoasă la copiii cu AJI în funcție de formele clinice ale maladiei, durata bolii și tipul de tratament. Analiza markerilor metabolismului osos la copiii cu artrită juvenilă idiopatică a determinat diferențe statistic semnificative între loturi, unele rezultate fiind contradictorii cu cele din studiile efectuate anterior [230, 231].

Astfel, în lotul general de studiu, valorile osteocalcinului au prezentat diferențe statistic semnificative față de lotul de control, care a inclus copii sănătoși: $9,86 \pm 8,12$ ng/mL vs $13,50 \pm 8,02$ ng/mL, rezultate ce confirmă ideea că procesul de formare osoasă la copiii cu AJI este mai vulnerabil comparativ cu copiii sănătoși. Însă, valorile serice ale OC obținute în loturile pacienților repartizați după forma clinică, durata bolii și tratamentul urmat nu au prezentat diferențe semnificative, rezultate obținute și în studiile efectuate de Brik și Falcini [109, 230]. Este de menționat și faptul că valorile osteocalcinului din studiul desfășurat nu au prezentat corelații cu scorul Z DXA, indicatorii radiologici sau gradul de activitate a maladiei.

Luând în considerare faptul că osteocalcinul este un marker biochimic reprezentativ al procesului de formare osoasă, fiind apreciat la copii, care sunt în proces de creștere scheletică continuă, ar putea explica valorile obținute în cadrul cercetării. De aici rezultă că, chiar și pe fundal de maladie cronică reumatismală, în care procesul inflamator persistă și uneori este destul de agresiv (preponderant forma sistemică a AJI, dar și în situațiile bolii necontrolate medicamentos), la acești copii există totuși rezerve de creștere scheletică și este posibil de prevenit complicațiile dereglării mineralizării osoase prin evaluare clinico-paraclinică timpurie. Astfel, este necesară extinderea studiului pentru a analiza subiecții cu AJI chiar de la debutul bolii pe o perioadă mai lungă și pe un eșantion mai mare, cu adaptarea valorilor OC în funcție de variabilele acesteia.

Dacă rezultatele studiului desfășurat al procesului de formare osoasă au fost fără abateri majore în lotul general de studiu, valorile obținute ale PYR au fost semnificative. Puținele studii de analiză a metabolismului osos la copiii cu maladii reumatice efectuate până în prezent au analizat diverși markeri ai resorbției osoase, din acest motiv există lacune în compararea rezultatelor între ele. Dar dacă am lua în calcul faptul că oricare marker ar fi fost utilizat în studiu, el este reprezentativ pentru procesul de resorbție osoasă, atunci am putea menționa că o mare parte din aceste cercetări au determinat abateri semnificative ale acestui proces [98, 210, 214, 219, 223, 224, 233].

Valorile PYR, ca și valorile OC, au prezentat importanță în lotul de studiu în cadrul cercetării realizate. Datele obținute arată că atât pacienții de sex feminin, cât și cei de sex masculin au avut valori crescute ale PYR, comparativ cu lotul de control (39% fete și 19% băieți vs 2% fete și 8% băieți). Am constatat că la copiii cu AJI sistemică procesul de resorbție osoasă este cel mai intens, valorile PYR fiind de $37,18 \pm 23,94$ nM DPD/mM, urmați de copiii cu AJI poli- și oligoarticulară, toate cele trei forme prezentând valori înalte ale PYR, comparativ cu lotul de control. Diferențe semnificative ale valorilor PYR au fost constatate și în lotul de copii cu durata bolii >24 de luni (34,15 nM DPD/mM), iar în loturile divizate conform tratamentului urmat, procesul de resorbție osoasă a fost practic egal, fără diferențe majore între loturi. Dintre markerii biochimici ai metabolismului osos analizați în cadrul studiului, doar PYR a prezentat corelații cu parametrii analizați. Corelații negative, statistic semnificative, ale PYR pentru fete au fost stabilite cu: vârsta și greutatea corporală în momentul includerii în studiu, talia, vârsta la debutul bolii și scorul Z DXA. Corelații pozitive ale PYR la fete au fost stabilite doar cu valorile fosfatazei alcaline totale.

Rezultatele analizei anterioare a acestor markeri ai metabolismului osos, indiferent de markerii utilizați, de asemenea au demonstrat alterarea procesului de formare sau de resorbție osoasă la copiii cu maladii reumatice, la cei cu AJI, în mod mai mult sau mai puțin pronunțat [12, 233-235]. Studiul biomarkerilor metabolismului osos la 29 de copii cu AJI din Suedia, efectuat de Struglics și colab., a constatat că activitatea bolii, numărul de articulații afectate, durata bolii și medicația de durată nu au avut influență asupra nivelurilor de biomarkeri, fapt ce sugerează că diferențele de niveluri observate sunt legate, cel mai probabil, mai mult de patogeniza bolii decât de activitatea sau durata acesteia [234]. Rezultatele cercetării afectării metabolismului osos la copiii cu AJI din studiul nostru au constatat faptul că, biomarkerii metabolismului osos au variat în dependență de durata bolii și tratamentul de durată osteotoxic.

În studiul de față, rezultatele obținute privind statutul markerilor metabolismului osos la copiii cu AJI arată că ar fi fost probabil utilă studierea statutului acestor markeri chiar la debutul maladiei și pe durata evoluției ei, inclusiv pe fundal de tratament cu GCS, tratament de fond sau tratament biologic. Este foarte importantă caracterizarea markerilor osoși la pacienții cu AJI în raport cu factorii ce ar putea influența nivelul lor, luând în considerare faptul că este populația pediatrică ce se află în proces de creștere continuă. Este de menționat că, în studiul desfășurat, o limitare referitoare la analiza markerilor biochimici o constituie aprecierea acestora într-un eșantion neuniform pe loturile de pacienți, interpretarea lor după valorile impuse de laborator și lipsa valorilor oficial prestabilite pentru populația pediatrică. O analiză a markerilor metabolismului osos la copiii cu AJI, repartizați pe grupe de vârstă, ar putea oferi rezultate mai concludente cu privire la suferința structurii osoase și vulnerabilitatea acestor copii pentru osteopenie/osteoporoză în funcție de vârstă.

Pe baza relației similare a PYR cu ambele sexe, forma clinică a maladiei, durata bolii și a tratamentului cu sau fără GCS, ce denotă rezultatele cercetării în cauză, concluzionăm că este primordială prevenirea cât mai devreme a procesului de resorbție osoasă la copiii cu AJI, dar și cu maladii reumatice cronice, prin aprecierea acestui marker la momentul oportun.

6.4. Aspecte ce rezultă din analiza unor parametri imagistici la copii cu artrită juvenilă idiopatică

Actualmente există dovezi tot mai concludente ce confirmă relația dintre afectarea structurii osoase și procesul inflamator cronic în maladiile reumatice. Deși aceste modificări nu sunt majore, ele oferă o interpretare a nivelului de dereglare a metabolismului osos prin corelarea

cu alți parametri paraclinici, cu o semnificație prognostică importantă a statutului mineralizării osoase la această categorie de copii. Prevalența leziunilor articulare în rândul pacienților cu AJI a fost estimată la 8-27% în forma oligoarticulară extinsă, 35-67% în forma poliarticulară și până la 80% în forma poliarticulară seropozitivă [232, 236].

Depistarea timpurie a modificărilor radiologice în artrita juvenilă idiopatică, fiind afectată populația pediatrică, este o provocare pentru specialistul imagist, dar și pentru medicul reumatolog-pediatru în interpretarea rezultatelor și abordarea individuală ulterioară.

Datele studiului desfășurat arată că modificările radiologice după Steinbrocker au prevalat la copiii cu vârsta >96 de luni, sunt sugestive pentru stadiul radiologic I, manifestate prin demineralizare osoasă, fără leziuni distructive. Rezultate statistice semnificative au fost obținute în grupul de copii cu tratament glucocorticosteroid, care au înregistrat modificări radiologice sugestive gradului III după Steinbrocker, față de grupul fără tratament GCS (21,43% vs 5,77%), modificări determinate de procesul cronic inflamator în asocieră cu tratamentul osteotoxic cu steroizi. Analiza progresiei radiologice în grupurile de copii divizați după durata bolii a marcat diferențe statistice nesemnificative, modificări sugestive pentru cele patru stadii radiologice după Steinbrocker prezentând grupul de copii cu durata bolii >24 de luni. De asemenea, modificări radiologice statistice nesemnificative au fost determinate și în grupurile de studiu formate în funcție de formele evolutive ale maladiei. Subiecții cu forma sistemică și poliarticulară a AJI au prezentat modificări radiologice corespunzătoare stadiilor II-IV.

Evaluarea radiografică a progresării și a severității artritei cronice, în studiile clinice efectuate până în prezent, era bazată pe scoruri semicantitative ale eroziunilor osoase și îngustarea spațiilor articulare. Cel mai fiabil scor utilizat astăzi este scorul Sharp, descris pentru prima dată de John Sharp în anul 1971, care clasează separat eroziunea osoasă și pensarea articulară într-un număr de locații la nivelul mâinilor și al plantelor. Este considerat un scor practic și exact și un indicator relevant al progresării artritei. În cercetarea efectuată, analiza scorului Sharp, calculat la radiografia palmară, în raport cu vârsta copiilor în perioada realizării studiului, a relevat rezultate statistice semnificative. Astfel, scorul Sharp a prezentat valori înalte la copiii cu vârsta >145 de luni, comparativ cu cei cu vârsta <96 de luni, pensări și eroziuni fiind constatate la mai mult de jumătate din acești copii (58,33% vs 56,52%). Fiind bine cunoscut faptul că formele clinice sistemică și poliarticulară ale AJI prezintă vulnerabilitate majoră pentru eroziuni articulare și pierdere a spațiului articular, rezultate similare am obținut și în studiul nostru. Astfel, scor Sharp pozitiv au prezentat 55,56% din copiii cu AJI sistemică, dintre care pensări – 50%, eroziuni –

57,14% cazuri. Copiii cu forma poliarticulară au prezentat un scor Sharp pozitiv în 37,04% cazuri, cu pensări în 40,91% cazuri și eroziuni în 45,55% cazuri.

Rezultate semnificative ale scorului Sharp au fost determinate și în lotul de copii cu durata bolii >24 de luni, și la copiii supuși tratamentului cu GCS. Pentru pacienții cu durata bolii >24 de luni, un scor Sharp pozitiv a fost stabilit în 35,14% cazuri, cu 41,38% pensări și 35,71% eroziuni. La copiii din lotul cu tratament steroid, scorul Sharp a fost pozitiv în 44,44% cazuri, comparativ 15,38% în lotul de copii fără acest tratament. Eroziuni au fost raportate de copiii cu tratament GCS în 52,63% cazuri, pensări – în 55% cazuri.

Analiza modificărilor imagistice obținute în cadrul cercetării scoate în evidență prevalența modificărilor de tip eroziuni, comparativ cu pensările articulare, fapt ce confirmă agresivitatea procesului inflamator cronic în contextul maladiei, dar mai ales efectul osteotoxic al tratamentului cu GCS. Practic, în toate loturile de studiu indicele osteoporotic a prezentat valori suboptime (<0,45), în unele loturi fiind în proporție de 100%, ceea ce demonstrează proporționalitatea lui cu un scor Sharp pozitiv, deci IOP poate fi considerat un indicator al dereglării mineralizării osoase la copiii cu AJI.

Deși există studii ale modificărilor radiologice la adulții cu maladii reumatice, studii similare la copiii cu AJI nu au fost înregistrate, iar datele nu au putut fi comparate. Studiul efectuat de T. Southwood în anul 2008 pentru cercetarea modificărilor imagistice în diagnosticul și monitorizarea copiilor cu AJI a stabilit că modificările specifice populației pediatrice sunt închiderea prea devreme a zonei de creștere, deformarea epifizară și asimetria creșterii [237]. Deoarece AJI este o maladie mai rară, sunt cunoscute puține date despre efectele potențiale ale medicamentelor antireumatice sintetice sau biologice care modifică boala (DMARDs) asupra leziunilor structurale ale articulațiilor [238]. Astfel, în timp ce recomandările bazate pe studii mari sunt disponibile pentru evaluarea radiografică a bolii inflamatorii cronice articulare la adulți [238, 239], nu au fost elaborate orientări similare în cazul copiilor cu AJI.

Recent, Liga Europeană împotriva Reumatismului (EULAR) și Societatea Europeană de Reumatologie Pediatrică (PRES) au fost convocate pentru a elabora recomandări privind studiile imagistice pentru diagnosticarea și gestionarea AJI. Deși aceste două mari organizații au recunoscut, pentru prima dată, că este necesară o evaluare a studiilor imagistice în cadrul artritei juvenile idiopatice, grupul operativ nu s-a concentrat asupra radiografiei convenționale și nici nu a oferit orientări specifice pentru practica de zi cu zi, în pofida faptului că este o investigație de

primă linie utilizată la nivel mondial [238]. Sunt necesare cercetări într-o gamă largă de aspecte imagistice pe populația pediatrică, pentru a acoperi lacunele în materie de cunoștințe și a elabora recomandări specifice copiilor pentru o interpretare și monitorizare corectă a maladiei. Mai exact, majoritatea studiilor clinice pediatrice nu au reușit să evalueze efectele potențiale ale tratamentului asupra structurii osoase la copiii cu AJI. De asemenea, sunt necesare date privind afectarea structurii osoase la copiii cu AJI chiar înainte de trecerea monitorizării copilului la treapta adultă, deoarece recomandările de tratament pentru adulți se bazează în mare parte pe modificările structurale osoase.

6.5. Aspecte ce rezultă din analiza unor determinante imagistice privind ultrasonografia cantitativă (QUS) și absorbtimetria cu raze X (DXA) la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

Perturbarea creșterii și a metabolismului osos este o problemă majoră la copiii cu boli reumatice cronice, inclusiv la cei cu artrită idiopatică juvenilă, factorii principali fiind activitatea cronică a maladiei și terapia cu glucocorticosteroizi. Copiii cu AJI nu ating o masă scheletică adecvată vârstei lor, iar dacă procesul inflamator nu este controlat medicamentos, copilul riscă să nu atingă maximul masei osoase la pubertate. Acești copii prezintă un risc înalt de dezvoltare a osteoporozei juxtaarticulare sau generalizate. O serie de studii au demonstrat manifestări ale dereglării mineralizării osoase la pacienții pediatrici cu AJI care nu au urmat neapărat tratament cu glucocorticosteroizi, aceste dereglări survenind ca urmare a carenței nutriționale, imobilizării sau tratamentului cu DMARD [230, 240].

După analiza markerilor biochimici ai metabolismului osos, un alt obiectiv al studiului a fost aprecierea mineralizării osoase la copiii cu AJI, la nivel de schelet, prin densitometrie osoasă cantitativă cu ultrasunete și absorbtimetrie cu raze X. Astfel, prin QUS au fost elucidate valori medii ale scorului Z sugestive preponderent pentru osteopenie în toate loturile de copii analizate. Valorile lui Z obținute în loturile repartizate după forma clinică a maladiei nu au prezentat diferențe statistic semnificative, dar este de menționat faptul că 36,74% din copiii cu AJI poliarticulară și 46,67% din cei cu AJI oligoarticulară au prezentat valori $Z < (-2,5)$, caracteristice dereglărilor mineralizării osoase specifice osteoporozei. Valori ale scorului Z sugestive pentru osteoporoză nu a prezentat niciun pacient cu forma sistemică a maladiei, fapt explicat probabil prin numărul insuficient de copii din acest lot. În loturile formate în funcție de durata bolii (>24 luni sau <24 luni), copii cu tratament cu GCS sau fără GCS, surprinzător a fost faptul identificării unui număr

egal de copii care au prezentat un scor Z sugestiv osteoporozei ($< -2,5$), fapt explicat prin numărul mic de pacienți examinați prin QUS.

Din numărul de copii examinați prin densitometrie osoasă cantitativă cu ultrasunet, cei care au prezentat valori ale scorului Z $< -2,0$ au fost examinați ulterior prin absorbtimetrie cu raze X la nivel de corp integral.

Doar câteva studii au stabilit valori de referință pediatrice pentru măsurători osoase fizice. Valorile de referință sunt în principal raportate pentru conținutul de mineral osos și densitatea minerală osoasă areală (aDMO), evaluate prin DXA. Aceste date de referință se bazează, în cea mai mare parte, pe populația asiatică, mixtă americană și populația caucaziană și vizează preponderent copiii cu vârsta peste șase ani [241, 242].

În studiul efectuat, pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma sistemică au prezentat valori ale scorului Z DMO $< -2,5$, statistic semnificative ($p < 0,5$), comparativ cu examinarea statutului mineral osos la copii prin QUS, unde au marcat osteopenia. De asemenea, un scor Z DMO $< -2,5$, sugestiv pentru osteoporoză, au avut copiii cu durata bolii > 24 de luni și cei cu tratament GCS, fapt constatat și la examinarea prin QUS. Copiii cu forma clinică oligo- și poliarticulară au prezentat valori ale Z DMO caracteristice osteopeniei, rezultatele fiind opuse constatărilor prin examinare QUS.

Din analiza datelor obținute prin examinare DXA a copiilor cu AJI, este de remarcat faptul că niciunul din ei nu a prezentat valori normale ale scorului Z DMO, comparativ cu rezultatele examinării prin QUS. Astfel, am putea concluziona că orice copil cu AJI examinat prin QUS, care a stabilit devieri de la parametrii normali, cu certitudine va prezenta valori anormale la examinare prin DXA.

În contrast cu alți parametri analizați, nu am reușit să stabilim corelații între activitatea bolii și osteopenie/osteoporoză, nereușita explicându-se probabil prin designul studiului, acest tip de studiu fiind, posibil, inadecvat pentru evaluarea influenței gradului de activitate a maladiei asupra metabolismului osos.

Astfel, rezultatele studiului desfășurat, chiar și pe un lot mic de pacienți, raportate la rezultatele altor studii efectuate anterior, demonstrează importanța examinării statutului mineral osos prin QUS și DXA la copiii cu maladii reumatice. Studiul efectuat de Hassan și colab. a certificat dereglări ale mineralizării osoase de tip osteopenic/osteoporotic la copiii cu AJI prin examinare DXA, în special la cei cu formele oligoarticulară și sistemică. În același studiu, copiii

cu durata mai mare a bolii au prezentat dereglări ale statutului mineral osos mai pronunțate de tip osteopenic/osteoporotic [244]. Rezultate asemănătoare au fost obținute și în cercetarea efectuată de Islam și colab. pentru aprecierea densității minerale osoase la copiii cu AJI, unde manifestările de osteopenie/osteoporoză au prevalat la copiii cu AJI sistemică și poliarticulară, inclusiv la cei cu durata bolii >6 luni [245]. Actualmente, QUS este considerată o metodă de screening al statutului mineral osos, pe când DXA a fost confirmată metoda „de aur” în aprecierea mineralizării osoase pentru populația pediatrică și cea adultă [4]. Cercetările anterioare au stabilit și rezultate contradictorii prin faptul că acordul dintre cele două tehnici de examinare a fost nesatisfăcător din punct de vedere clinic, sugerând că QUS radial nu poate fi o bună alternativă de evaluare a statutului mineral osos la copii comparativ cu standardul DXA. Aceste studii au analizat prin comparație examinarea mineralizării osoase în populația pediatrică prin QUS și DXA, pe diferite zone scheletice în populația pediatrică, iar rezultatele au variat considerabil, cu coeficienții de corelație între nesemnificativ și 0,6 [243-245].

În concluzie, putem afirma că cercetările în domeniul dereglării mineralizării osoase la copiii cu maladii reumatice iau amploare, ținta fiind complicațiile majore ale osteopeniei/osteoporozei, cu consecințele lor asupra evoluției maladiei de fond a acestor copii, cu abordări variate și noi descoperiri de importanță particulară.

CONCLUZII GENERALE

1. Identificarea și standardizarea polimorfismului manifestărilor clinice ale dereglării mineralizării osoase la copiii cu artrită juvenilă idiopatică au determinat, în cele mai multe cazuri, osalgii la nivelul oaselor tubulare lungi, fragilitate a unghiilor, dorsalgii toracolombare, 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 copiii cu AJI cu tratament glucocorticosteroid ($p<0,01$), formele oligoarticulară și poliarticulară ($p<0,05$). Fracturile atraumatice sau determinate de un traumatism minor au prezentat diferențe reliefate în loturile de pacienți cu tratament GCS ($p<0,05$, $\chi^2=4,507$, $gl=1$), la copiii cu forma sistemică și forma oligoarticulară a AJI ($p<0,01$, $\chi^2=10,84$, $gl=2$).

2. Evaluarea dereglărilor metabolismului osos la copiii cu AJI prin determinarea markerilor de formare osoasă a stabilit că este amplificat procesul de resorbție osoasă, relevat prin creșterea pyrilinsului, fără alterarea formării osoase, nivelul osteocalcinului fiind în limita valorilor de referință la toți pacienții din studiu.

3. Dezechilibrul remodelării osoase a determinat afectarea semnificativă a țesutului osos, cu prevalență la sexul feminin, valorile pyrilinsului având interdependențe negative cu vârsta în momentul includerii în studiu, vârsta la debutul bolii, greutatea corporală în momentul luării în studiu, talia și DXA, fapt ce denotă vulnerabilitatea sexului feminin pentru dereglarea mineralizării osoase de tip osteopenic sau osteoporotic.

4. La copiii cu AJI forma oligoarticulară au fost identificate lezări articulare și perturbări ale densității osoase prin aprecierea scorului Sharp, mai evidente comparativ cu forma sistemică și cea poliarticulară. Astfel, scorul Sharp este un factor de risc și prezintă o asociere pozitivă cu dezvoltarea dereglării mineralizării osoase de tip osteopenic/osteoporotic la pacienții pediatrici cu AJI.

5. Densitometria osoasă prin ultrasunet a identificat modificări predominant de tip osteopenic în toate loturile de cercetare, pe când absorbtimetria cu raze X a constatat modificări ale structurii osoase de tip osteoporotic, cu scorul Z DMO $< -2,5$ la copiii cu AJI sistemică, iar copiii cu AJI oligoarticulară și poliarticulară, cu durata bolii >24 de luni sau <24 de luni, cu sau fără tratament glucocorticosteroid, au prezentat dereglări ale structurii osoase de tip osteopenic.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La copiii cu artrită juvenilă idiopatică, se recomandă evaluarea timpurie a factorilor de risc pentru demineralizare osoasă, conform algoritmului de screening elaborat.
2. La copiii cu AJI care prezintă date clinice de demineralizare osoasă, este necesar să fie evaluați markerii remodelării osoase: osteocalcinul, pyrilinksul și vitamina 25-OH-D pentru aprecierea conduitei ulterioare de diagnostic al osteoporozei, stabilirea tratamentului și minimizarea riscului de fracturi.
3. La toți copiii cu artrită juvenilă idiopatică, din momentul debutului maladiei, trebuie administrată vitamina D în doze corespunzătoare, conform rezultatelor evaluării 25-OH-D serice, cu monitorizare individualizată în dinamică.
3. Determinarea profilului radiologic, cu aprecierea scorului Sharp prin depistarea leziunilor articulare, ca factor predictor al riscului de dezvoltare a osteopeniei/osteoporozei.
4. La toți copiii cu AJI confirmată, se recomandă efectuarea ultrasonografiei cantitative (QUS), considerată metodă imagistică de screening pentru modificările densității minerale osoase, și absorbtimetria cu raze X (DXA) prin aprecierea scorului Z DMO/IMC – metoda „de aur” pentru confirmarea osteopeniei/osteoporozei .

BIBLIOGRAFIE

1. GIANCANE G., PEDERZOLI S., NORAMBUENA X., et al. Frequency of radiographic damage and progression in individual joints in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 27-33. Disponibil: 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. In: *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. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/BF01622200>
3. MACAUBAS C., NGUYEN K., MILOJEVIC D., PARK J.L., MELLINS E.D. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. In: *Nature reviews. Rheumatology*. 2009; 5(11): 616–626. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.209>
4. RUSSU G., RUSU T., IONIUC I., GOTIA S. Osteopenia în copilărie și adolescență. In: *Revista Română de Pediatrie*. 2014; LXIII(4): 447-452. Disponibil: doi: 10.37897/RJP.2014.4.17
5. THORNTON J., ASHCROFT D., O'NEILL T., et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management. In: *Health Technol. Assess.* 2008; 12(3): iii-ix, xi-xiv, 1-208. PMID: 18284894. Disponibil: doi: 10.3310/hta12030
6. BAIM S., BINKLEY N., BILEZIKIAN J.P., et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. In: *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008; 11(1): 75–91. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.007>
7. GOLDEN N.H., ABRAMS S.A.; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. In: *Pediatrics*. 2014; 134(4): e1229-1243. PMID: 25266429. Disponibil: doi: 10.1542/peds.2014-2173

8. KHOSLA S., MELTON L.J., DEKUTOSKI M.B., et al. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. In: *JAMA*. 2003; 290(11): 1479–1485.
9. FAULKNER R.A., DAVISON K.S., BAILEY D.A., MIRWALD R.L., BAXTER-JONES A.D. Sizecorrected BMD decreases during peak linear growth: implications for fracture incidence during adolescence. In: *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21(12): 1864–1870.
10. DE JAGER W., HOPPENREIJS E.P., WULFFRAAT N.M., et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(5): 589–598. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061853>
11. KIM E.Y., MOUDGIL K.D. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. In: *Immunology Letters*. 2008; 120: 1–5. Disponibil: <http://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.008>
12. CHAPURLAT R.D., CONFAVREUX C.B. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. In: *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(10): 1714-1725. PMID: 26790456. Disponibil: doi: 10.1093/rheumatology/kev410
13. NAYLOR K., EASTELL R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. In: *Nature Reviews Rheumatology*. 2012; 8(7): 379-389. Disponibil: doi:10.1038/nrrheum.2012.86
14. CAMPOS LÚCIA M.A., LIPHAUS BERNADETE L., SILVA CLÓVIS A.A., PEREIRA ROSA M.R. Osteoporosis in childhood and adolescence. In: *Jornal de Pediatria*. 2003; 79(6): 481-488. Disponibil: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000600005>
15. PETTY R.E., SOUTHWOOD T.R., MANNERS P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. In: *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
16. BARUT K., ADROVIC A., SAHIN S., KASAPCOPUR O: Juvenile idiopathic arthritis. In: *Balkan Medical Journal*. 2017; 34(2): 90–101. Disponibil: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0111>
17. TAGADIUC OLGA. Osteoporoza și osteopenia în pediatrie. In: *Curierul Medical*. 2008; 1(301): 33-38. ISSN: 1875-0666.

18. GALINDO-ZAVALA R., BOU-TORRENT R., MAGALLARES-LÓPEZ B., et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. In: *Pediatric rheumatology online journal*. 2020; 18(1): 20. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9>
19. REYES M.L., HERNANDEZ M.I., KING A., et al. Corticosteroid-induced osteoporosis in children: outcome after two-year follow-up, risk factors, densitometric predictive cut-off values for vertebral fractures. In: *Clin. Exp. Rheumatol*. 2007; 25: 329–335.
20. VARONOS S., ANSELL B.M., REEVE J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. In: *Calcified Tissue International*. 1987; 41(2): 75–78. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/BF02555248>
21. VALTA H., LAHDENNE P., JALANKO H., AALTO K., MAKITIE O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *J. Rheumatol*. 2007; 34: 831–836.
22. NAKHLA M., SCUCCIMARRI R., DUFFY K.N., et al. Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia. In: *The Journal of Pediatrics*. 2009; 154(3): 438–443. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.023>
23. RODD C., LANG B., RAMSAY T., et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. In: *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64: 122–131.
24. HUBER A., GABOURY I., CABRAL D.A., et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. In: *Arth. Care Res*. 2010; 62(4): 516–526.
25. STAGI S., MASI L., CAPANNINI S., et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. In: *J. Rheumatol*. 2010; 37(9): 1935–1943. [PubMed: 20516020].
26. HAUGEN M., LIEN G., FLATO B., et al. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. In: *Arthritis and Rheumatism*. 2000; 43(7): 1504–1510. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/1529>

27. LIEN G., FLATO B., HAUGEN M., et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. In: *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(8): 2214–2223. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/art.11097>
28. MAKITIE O., DORIA A.S., HENRIQUES F., et al. Radiographic vertebral morphology: a diagnostic tool in pediatric osteoporosis. In: *J. Pediatr.* 2005; 146(3): 395–401. [PubMed: 15756228].
29. REGIO P., BONFA E., TAKAYAMA L., PEREIRA R. The influence of lean mass in trabecular and cortical bone in juvenile onset systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*. 2008; 17(9): 787–792. [PubMed: 18755859].
30. COOPER C., DENNISON E.M., LEUFKENS H.G., BISHOP N., VAN STAA T.P. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. In: *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19(12): 1976-1981. Epub. 2004 Sep. 20. PMID: 15537440. Disponibil: doi: 10.1359/JBMR.040902
31. QIU X., DENG H., SU Q. et al. Epidemiology and management of 10,486 pediatric fractures in Shenzhen: experience and lessons to be learnt. In: *BMC Pediatr.* 2022; 22: 161. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03199-0>
32. HUSSAIN S., DAR T., BEIGH A.Q., et al. Pattern and epidemiology of pediatric musculoskeletal injuries in Kashmir valley, a retrospective single-center study of 1467 patients. In: *J. Pediatr. Orthop. B.* 2015; 24(3): 230-237. PMID: 25647562. Disponibil: doi: 10.1097/BPB.0000000000000146
33. ȘCIUCA S., TURCU O. Evaluarea eficacității suplimentelor de calciu, vitamina D și minerale în corecția densității osoase la pacienții cu fibroză chistică. In: *Curierul Medical*. 2010; 6(318). ISSN 1875-0666.
34. GROPPA L., GOLUBCIUC S. Osteoporoza – particularități de diagnostic clinic și paraclinic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006; 1(5): 90-94. ISSN 1857-0011.
35. GROPPA L., DESEATNICOVA E., CHIȘLARI L. Osteoporoza și osteoartroza: este posibilă oare preîntâmpinarea imposibilului? In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2008; 2(16): 158-163. ISSN 1857-0011.

36. TIGHINEANU O. *Impactul factorului imun asupra manifestărilor particularităților clinico-evolutive în maladiile cronice intestinale la copii*: teză dr. șt. med. Chișinău, 2016: 39-49.
37. AGACHI S, GROPPA L, DESEATNICOVA E. Factorii de risc pentru osteoporoză la pacienții cu sclerodermie sistemică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011; 2(2): 20-21. ISSN 1729-8687.
38. ANDRONIC I. Impactul gușei difuze toxice asupra țesutului osos. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2012; 3(13): 180-183. ISSN 1857-1719.
39. CHIȘLARI L, GROPPA L, DESEATNICOVA E, MIGALI N. Afectarea aparatului locomotor în cadrul diabetului zaharat. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2008; 3(9): 65-68. ISSN 1857-1719.
40. MARIN I. Osteoporoza idiopatică – consecință a nutriției inadecvate, aspecte medicobiologice și de profilaxie (concept de sinteză). In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013; 4(14): 197-202. ISSN 1857-1719.
41. MARIN I. Osteoporoza idiopatică: aspecte medico-biologice, clinice și de tratament (concept de sinteză). In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014; 2(53): 62-66. ISSN 1729-8687.
42. DESEATNICOVA E, GROPPA L, COTELNIC S, BANCU I, CHIABURU L. Scorul Frax și fracturile vertebrale la femei în postmenopauză. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010; 3(11): 37-39. ISSN 1857-1719.
43. SARDARI V. Dinamica conținutului de ARN în osteoporoza primară și secundară și sub influența unor bioremedii de origine algală. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2008; 1(9): 150-153. ISSN 1857-1719.
44. GUDUMAC V, SARDARI V, ȘVEȚ I. Dinamica unor indici ai metabolismului glicoproteic în osteoporoza primară și secundară și sub influența unor bioremedii de origine algală. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2008; 1(9): 146-150. ISSN 1857-1719.
45. SARDARI V, GUDUMAC V, TAGADIUC O. Dinamica activității pirofosfatazei în osteoporoza primară și secundară și influența bioremediilor de origine algală. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010; 1(11): 218-222. ISSN 1857-1719.
46. GUDUMAC V, SARDARI V, TAGADIUC O, ANDRONACHE L. Dinamica markerilor remodelării osoase în osteoporoza primară și secundară și influența bioremediilor de origine

algă. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010; 1(11): 212-217. ISSN 1857-1719.

47. DESEATNICOVA E, BANCU I, AGACHI S, GROPPA L, GANEA N. Nivelul vitaminei D la femeile în postmenopauză cu masa osoasă normală, cu osteopenie și osteoporoză din Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011; 2(2): 30-31. ISSN 1729-8687.
48. GIANNINI H.E., CAWKWELL G.T. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. In: *Pediatr. Clin. North Am*. 1995; 42: 1099-1125.
49. WARADY B.D., LINDSLEY C.B., ROBINSON F.G. The effect of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases on corticosteroid therapy. In: *The Journal of Rheumatology*. 1994; 21(3): 530–535.
50. FROST H.M. Dynamics of bone remodelling: biochemical and pathophysiological basis. In: *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry: journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*. 1994; 34(9): 729–734.
51. PARFITT AM. Osteonal and hemiosteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. In: *Journal of cellular biochemistry*. 1994; 55(3): 273–286. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/jcb.240550303>
52. GOLDRING S.R., GRAVALLESE E.M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. In: *Arthritis Research*. 2000; 2(1): 33–37. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/ar67>
53. BROMLEY M., WOOLLEY D.E. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosions in the rheumatoid joint. In: *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 968–975.
54. BROMLEY M., WOOLLEY D.E. Histopathology of the rheumatoid lesion; identification of cell types at sites of cartilage erosion. In: *Arthritis Rheum*. 1984, 27: 857–863.
55. HUMMEL K.M., PETROW P.K., FRANZ J.K., et al. Cysteine proteinase cathepsin K mRNA is expressed in synovium of patients with rheumatoid arthritis and is detected at sites of synovial bone destruction. In: *J. Rheumatol*. 1998; 25: 1887–1894.
56. GRAVALLESE E.M., HARADA Y., WANG J.-T., et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. In: *Am. J. Pathol*. 1998; 152: 943–951.

57. MCGONAGLE D., CONAGHAN P.G., O'CONNOR P., et al.: The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1706–1711.
58. CHU C.Q., FIELD M., FELDMAN M., MAINI R.N. Localization of tumour necrosis factor- α in synovial tissue and at the cartilage–pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1125–1132.
59. ROMAS E., MARTIN T.J. Cytokines in the pathogenesis of osteoporosis. In: *Osteoporosis Int.* 1997; 7(3): 547–553.
60. CHABAUD M., DURAND J.M., BUCHS N., et al.: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. In: *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 963–970.
61. SUDA T., TAKAHASHI N., UDAGAWA N., GILLESPIE M.T., MARTIN T.J. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. In: *Endocrin. Rev.* 1999; 20: 345–357.
62. KONG Y.-Y., FEIGE U., SAROSI I., et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. In: *Nature.* 1999; 402: 304–309.
63. EGGLEMEIGER F., PAPAPOULOS S., VAN PAASSEN H.C., et al. Increased bone mass with Pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 396–402.
64. KROGER H., ARNALA I., ALHAVA EM. Effect of calcitonin on bone histomorphometry and bone metabolism in rheumatoid arthritis. In: *Calcif. Tissue Int.* 1992; 50: 11–13.
65. HALL G.M. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1770–1773.
66. MACDONALD A.G., MURPHY E.A., CAPELL H.A., BANKOWSKA U.Z., RALSOTON S.H. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. In: *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 54–57.
67. SHIMIZO S., SHIOZAWA S., SHIOZAWA K., IMURA S., FUGITA T. Quantitative histological studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 25–31.

68. GOUGH A., SAMBROOK P., DEVLIN J., et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. In: *J. Rheumatol.* 1998; 7: 1282–1289.
69. GOUGH A.K., LILLEY J., EYRE S., HOLDIN R., EMERY P. Generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. In: *Lancet.* 1994; 344: 23–27.
70. SPECTOR T.D., HALL G.M., MCCLOSKEY E.V., KANIS J.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. In: *Br. Med. J.* 1993; 306: 558.
71. BEAT A.M., BLOCH D.A., FRIES J.F. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. In: *J. Rheumatol.* 1991; 18: 804–808.
72. SAMBROOK P., NGUYEN T. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis. In: *Br. J. Rheumatol.* 1992; 31: 573–574.
73. ALS O.S., GOTFREDSEN A., RIIS B.J., CHRISTIANSEN C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? In: *Ann. Rheum. Dis.* 1985; 44: 406–411.
74. KROGER H., ARNALA I., ALHAVA E.M. Bone remodeling in osteoporosis associated with rheumatoid arthritis [abstract]. In: *Calcif. Tiss. Int.* 1991, 49(1): S90.
75. MELLISH R.W.E., O’SULLIVAN M.M., GARRAHAN N.J., COMPSTON J.E. Iliac crest trabecular bone mass and structure in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. In: *Ann. Rheum. Dis.* 1987; 46: 830–836.
76. BLACK D., MARABANI M., STURROCK R.D., ROBINS S.P. Urinary excretion of the hydroxypyridinium cross links of collagen in patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48: 641–644.
77. ROBINS S.P., STEWART P., ASTBURY C., BIRD H.A. Measurement of the cross-linking compound, pyridinoline, in urine as an index of collagen degradation in joint disease. In: *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45: 969–973.
78. SIEBEL M.J., DUNCAN A., ROBINS S.P. Urinary hydroxy-pyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritis disease. In: *J. Rheumatol.* 1989; 16: 964–970.

79. SINIGAGLIA L., VARENNA M., BINELLI L., et al. Urinary and synovial pyridinium crosslink concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In: *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54: 144–147.
80. EASTELL R., REID D.M., COMPSTON J., et al UK. Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. In: *J. Intern. Med.* 1998; 244: 271–292.
81. VAN STAA T.P., LEUFKENS H.G., ABENHAIM L., ZHANG B., COOPER C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. In: *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 993–1000.
82. VAN STAA T.P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid induced osteoporosis. In: *Calcified Tissue International*. 2006; 79(3): 129–137. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0019-1>
83. HALTON J., GABOURY I., GRANT R., et al. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian steroid-associated osteoporosis in the pediatric population (STOPP) research program. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24(7): 1326–1334. Disponibil: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090202>
84. LEANNE M. WARD. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. In: *Frontiers of Endocrinology*. 2020; 11: 576. Disponibil: doi: 10.3389/fendo.2020.00576
85. HARTMANN K., KOENEN M., SCHAUER S., et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. In: *Physiological Reviews*. 2016; 96(2): 409–447. Disponibil: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2015>
86. RAUCH F., SCHOENAU E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? In: *Pediatr Res.* 2001; 50: 309–314. Disponibil: doi: 10.1203/00006450-200109000-00003
87. MA J., MCMILLAN H.J., KARAGUZEL G., et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017; 28(2): 597–608. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3774-5>
88. LEBLANC C.M., MA J., TALJAARD M., et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with

rheumatic disorders. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016; 30(9): 1667–1675. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2511>

89. WARD L.M., MA J., LANG B., et al. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a six-year prospective cohort study. In: *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33: 1435–43. Disponibil: doi: 10.1002/jbmr.3447
90. COOPER C., DENNISON E.M., LEUFKENS H.G., BISHOP N., VAN STAA T.P. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004; 19(12): 1976–1981. Disponibil: <https://doi.org/10.1359/JBMR.040902>
91. CLARK E.M. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. In: *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014; 12: 272–278. Disponibil: doi: 10.1007/s11914-014-0227-y
92. MAYRANPAA M.K., MAKITIE O., KALLIO P.E. Decreasing incidence and changing pattern of childhood fractures: a population-based study. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(12): 2752–2759. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/jbmr.155>
93. GENANT H.K., WU C.Y., VAN KUIJK C., NEVITT M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. In: *J. Bone Miner. Res.* 1993; 8: 1137–1148. Disponibil: doi: 10.1002/jbmr.5650080915
94. GENANT H.K., JERGAS M., PALERMO L., et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis the study of Osteoporotic Fractures Research Group. In: *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 984–996. Disponibil: doi: 10.1002/jbmr.5650110716
95. SINGH A., SCHAEFFER E.K., REILLY C.W. Vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy patients managed with deflazacort. In: *J. Pediatr. Orthop.* 2016; 38: 320–324. Disponibil: doi: 10.1097/BPO.0000000000000817
96. JOSEPH S., WANG C., BUSHBY K., et al. Fractures and linear growth in a nationwide cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy with and without glucocorticoid

- treatment: results from the UK northstar database. In: *JAMA Neurol.* 2019; 76: 701–709. Disponibil: doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0242
97. HUBER A.M., GABOURY I., CABRAL D.A., et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. In: *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62: 516–526. Disponibil: doi: 10.1002/acr.20171
 98. HANSEN K.E., KLEKER B., SAFDAR N., BARTELS C.M. A systematic review and metaanalysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. In: *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44: 47–54. Disponibil: doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.00205; doi: 10.1007/s00247-014- 3210-y
 99. FEBER J., GABOURY I., NI A., et al. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. In: *Osteoporos. Int.* 2012; 23: 751–760. Disponibil: doi: 10.1007/s00198-011-1621-2
 100. ALOS N., GRANT R.M., RAMSAY T., et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. In: *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2760–2767. Disponibil: doi: 10.1200/JCO.2011.40.4830
 101. PHAN V., BLYDT-HANSEN T., FEBER J., et al. Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. In: *Osteoporos. Int.* 2014; 25: 627–637. Disponibil: doi: 10.1007/s00198-013-2466-7
 102. CUMMINGS E.A., MA J., FERNANDEZ C.V., et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 3408–3417. Disponibil: doi: 10.1210/JC.2015-2176
 103. DENNISON E., COOPER C. Epidemiology of osteoporotic fractures. In: *Horm. Res.* 2000; 54(1): 58–63. Disponibil: doi: 10.1159/000063449
 104. BISHOP N., ARUNDEL P., CLARK E., et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD (2013). Pediatric official positions. In: *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2014; 17(2): 275–280. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.004>
 105. WARD L.M., WEBER D.R., MUNNS C.F., HOGLER W., ZEMEL B.S. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105: e2088–2097. Disponibil: doi: 10.1210/clinem/dgz294

106. WEAVER C.M., PEACOCK M., MARTIN B.R., et al. Quantification of biochemical markers of bone turnover by kinetic measures of bone formation and resorption in young healthy females. In: *J. Bone Miner. Res.* 1997; 12(10): 1714-1720. Disponibil: doi:10.1359/jbmr.1997.12.10.1714
107. SKOWROŃSKA-JÓŹWIAK E., LORENC R.S. Metabolic bone disease in children: etiology and treatment options. In: *Treatments in Endocrinology*. 2006; 5(5): 297–318. Disponibil: <https://doi.org/10.2165/00024677-200605050-00004>
108. VAN DER SLUIS I.M., HOP W.C., VAN LEEUWEN J.P., POLS H.A., DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA S.M. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. In: *Hormone Research*. 2002; 57: 170–179. Disponibil: <http://doi.org/10.1159/000058378>
109. GÓRSKA A., URBAN M., BARTNICKA M., ZELAZOWSKA-RUTKOWSKA B., WYSOCKA J. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis – preliminary report. In: *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*. 2008; 10(1): 54–62.
110. VASIKARAN S., EASTELL R., BRUYÈRE O., et al. Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. In: *Osteoporos. Int.* 2011; 22: 391–420. Disponibil: <http://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
111. DUCY P., STARBUCK M., PRIEMEL M., et al. A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. In: *Genes Dev.* 1999; 13: 102536.
112. KERNER S.A., SCOTT R.A., PIKE J.W. Sequence elements in the human osteocalcin gene confer basal activation and inducible response to hormonal vitamin D3. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989; 86(12): 4455–4459. Disponibil: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.12.4455>
113. LEE B., THIRUNAVUKKARASU K., ZHOU L., et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. In: *Nat. Genet.* 1997; 16: 30710.
114. CAPARBO V.F., PRADA F., SILVA C.A., REGIO P.L., PEREIRA R.M. Serum from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) inhibits differentiation,

- mineralization and may increase apoptosis of human osteoblasts „in vitro”. In: *Clin. Rheumatol.* 2009; 28: 71–77. Disponibil: <http://doi.org/10.1007/s10067-008-0985-y>
115. CHAPURLAT R.D., GARNERO P., SORNAY-RENDU E., et al. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2000; 11(6): 493–498. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s001980070091>
 116. VERGNAUD P., GARNERO P., MEUNIER P.J., et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82(3): 719–724. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3805>
 117. SZULC P., DELMAS P.D. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2008; 19(12): 1683–1704. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0660-9>
 118. LEE N.K., SOWA H., HINOI E., et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. In: *Cell.* 2007; 130(3): 456–469. PMID: 17693256; PMCID: PMC2013746. Disponibil: doi: 10.1016/j.cell.2007.05.047
 119. OURY F., SUMARA G., SUMARA O., et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. In: *Cell.* 2011; 144(5): 796–809. Disponibil: doi: 10.1016/j.cell.2011.02.004
 120. FERRON M., WEI J., YOSHIZAWA T., et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. In: *Cell.* 2010; 144(5): 796–809. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.004>
 121. BILOTTA FRANCESCO L., et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk. In: *Endocrine.* 2018; 59(3): 622–632. Disponibil: doi:10.1007/s12020-017-1396-0
 122. KARSDAL M.A., SCHETT G., EMERY P., et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to

antitumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2012; 42(2): 131–139. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.01.004>

123. YEAP B.B., ALFONSO H., CHUBB S.A., et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100(1): 63–71. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3019>
124. CONFAVREUX C.B., SZULC P., CASEY R., et al. Higher serum osteocalcin is associated with lower abdominal aortic calcification progression and longer 10-year survival in elderly men of the MINOS cohort. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(3): 1084–1092. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3426>
125. YEAP B.B., CHUBB S.A., FLICKER L., et al. Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. The Health in Men Study. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(2): 599–606. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1586-1>
126. BRENNAN-SPERANZA T.C., HENNEICKE H., GASPARINI S.J., et al. Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. In: *The Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122(11): 4172–4189. Disponibil: <https://doi.org/10.1172/JCI63377>
127. DELMAS P.D., EASTELL R., GARNERO P., SEIBEL M.J., STEPAN J., Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000; 119(6): S2–S17. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s001980070002>
128. DUCY P., DESBOIS C., BOYCE B., et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. In: *Nature*. 1996; 382: 448–452. Disponibil: doi: 10.1038/382448a0
129. THOMSON W., BARRETT J.H., DONN R., et al. & British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK

- patients. In: *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(10): 1183–1189. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.10>
130. WEI J., HANNA T., SUDA N., KARSENTY G., DUCY P. Osteocalcin promotes β -cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. In: *Diabetes*. 2014; 63: 1021–1031. Disponibil: doi: 10.2337/db13-0887
 131. SABEK O.M., NISHIMOTO S.K., FRAGA D., et al. Osteocalcin effect on human β -cells mass and function. In: *Endocrinology*. 2015; 156(9): 3137-3146. Disponibil: doi:10.1210/EN.2015-1143
 132. SARAH C. MOSER, BRAM C.J. VAN DER EERDEN. Osteocalcin – A Versatile Bone-Derived Hormone. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 9: 794. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00794>
 133. XU H., XIAO W., LUO D., et al. Association analysis of genetic polymorphisms and potential interaction of the osteocalcin (BGP) and ER- α genes with body mass index (BMI) in premenopausal Chinese women. In: *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010; 31(4): 455–460. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/aps.2010.1>
 134. KOROSTISHEVSKY M., MALKIN I., TROFIMOV S., et al. Significant Association between body composition phenotypes and the osteocalcin genomic region in normative human population. In: *Bone*. 2012; 51(4): 688-694. Disponibil: doi: 10.1016/j.bone.2012.07.010
 135. CHIN K.Y., IMA-NIRWANA S., MOHAMED I.N., et al. Serum osteocalcin is significantly related to indices of obesity and lipid profile in Malaysian men. In: *International Journal of Medical Sciences*. 2014; 11(2): 151–157. Disponibil: <https://doi.org/10.7150/ijms.7152>
 136. REINEHR T., ROTH C.L. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. In: *International Journal of Obesity*. 2005; 34(5): 852–858. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.282>
 137. SARKAR P.D., CHOUDHURY A.B. Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients. In: *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17(12): 1631–1635.

138. WANG J.-W., TANG Q.-Y., RUAN H.-J., CAI W. Relation between serum osteocalcin levels and body composition in obese children. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 58(6): 729–732. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000243>
139. WANG Q., ZHANG B., XU Y., XU H., ZHANG N. The relationship between serum osteocalcin concentration and glucose metabolism in patients with Type 2 diabetes mellitus. In: *International Journal of Endocrinology*. 2013: 842598. Disponibil: <https://doi.org/10.1155/2013/842598>
140. FERNÁNDEZ-REAL J.M., IZQUIERDO M., ORTEGA F., et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(1): 237–245. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0270>
141. OURY F., KHRIMIAN L., DENNY C.A., et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. In: *Cell*. 2013; 155(1): 228–241. Disponibil: doi: 10.1016/j.cell.2013.08.042
142. KHRIMIAN L., OBRI A., RAMOS-BROSSIER M., et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition. In: *The Journal of Experimental Medicine*. 2017; 214(10): 2859–2873. Disponibil: <https://doi.org/10.1084/jem.20171320>
143. BRADBURN S., MCPHEE J.S., BAGLEY L., et al. Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. In: *Age and Ageing*. 2017; 45(6): 844–849. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/ageing/afw137>
144. PUIG J., BLASCO G., DAUNIS-I-ESTADELLA J., et al. Lower serum osteocalcin concentrations are associated with brain microstructural changes and worse cognitive performance. In: *Clin. Endocrinol*. 2016; 84: 756–763. Disponibil: doi: 10.1111/cen.12954
145. YIRMIYA R., BAB I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. In: *Biological Psychiatry*. 2008; 66(5): 423–432. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.016>
146. SCHWEIGER U., WEBER B., DEUSCHLE M., HEUSER I. Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. In: *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 118–120. Disponibil: doi: 10.1176/ajp.157.1.118

147. GEVERS G., DEVOS P., DE ROO M, DEQUEKER J. Increased levels of osteocalcin (serum bone Gla-protein) in rheumatoid arthritis. In: *British Journal of Rheumatology*. 1986; 25(3): 260–262. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/25.3.260>
148. FALCINI F., ERMINI M., BAGNOLI F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. In: *J. Endocrinol. Invest.* 1998; 21: 31-36.
149. AMITAL H., SZEKANECZ Z., SZUCS G., et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(6): 1155–1157. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120329>
150. BAUER D., KREGG J., LANE N., et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. In: *Osteoporos. Int.* 2012; 23: 2425-2433.
151. HUSAIN SHAHID M., MUGHAL ZULF, WILLIAMS GWEN, et al. Urinary excretion of pyridinium crosslinks in healthy 4-10-year olds. In: *Archives of Disease in Childhood*. 1999; 80(4): 370-373. ISSN 0003-9888.
152. CHRISTAKOS S., DHAWAN P., VERSTUYF A., VERLINDEN L., CARMELIET G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. In: *Physiological Reviews*. 2016; 96(1): 365–408. Disponibil: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
153. CARPENTER T.O., SHAW N.J., PORTALE A.A., et al. Rickets. In: *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3: 17101. Disponibil: [doi:10.1038/nrdp.2017.101](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.101)
154. UDAY S., FRATZL-ZELMAN N., ROSCHGER P., et al. Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. In: *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1): 183. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1159-y>
155. UDAY S., HÖGLER W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. In: *Current Osteoporosis Reports*. 2017; 15(4): 293–302. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>

156. PILZ S., VERHEYEN N., GRÜBLER M.R., TOMASCHITZ A., MÄRZ W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. In: *Nature Reviews. Cardiology*. 2016; 13(7): 404–417. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>
157. HOLICK M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. In: *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2017; 18(2): 153–165. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
158. TRUMMER C., PILZ S., SCHWETZ V., OBERMAYER-PIETSCH B., LERCHBAUM E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. In: *Endocrine Connections*. 2018; 7(3): R95–R113. Disponibil: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0009>
159. MUSCOGIURI G., ALTIERI B., ANNWEILER C., et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. In: *Archives of Toxicology*. 2017; 91: 97–107. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1804-x>
160. ZITTERMANN A., PILZ S., HOFFMANN H., MÄRZ W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. In: *European Journal of Medical Research*. 2016; 21: 14 Disponibil: [doi:10.1186/s40001-016-0208-y](https://doi.org/10.1186/s40001-016-0208-y)
161. SWART K.M., LIPS P., BROUWER I.A., et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 107(6): 1043–1053. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy078>
162. AUTIER P., MULLIE P., MACACU A., et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. In: *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2017; 5(12): 986–1004. Disponibil: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)
163. REJNMARK L., BISLEV L.S., CASHMAN K.D., et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: a systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. In: *PLoS ONE*. 2017; 12: e0180512. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180512>
164. BOLLAND M.J., AVENELL A., GREY A. Should adults take vitamin D supplements to prevent disease? In: *BMJ (Clinical Research ed.)*. 2016; 355: i6201. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6201>

165. EBELING P., ADLER R., JONES G., et al. Management of endocrine disease: Therapeutics of vitamin D. In: *European Journal of Endocrinology*. 2018; 179(5): R239–R259. Disponibil: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0151>
166. DELUCA H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. In: *BoneKEy Reports*. 2014; 3: 479. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>
167. MACDONALD H.M., MAVROEIDI A., FRASER W.D., et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? In: *Osteoporosis International*. 2011; 22: 2461–2472. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Disponibil: 10.1007/s00198-010-1467-z
168. BOUILLON R. Genetic and racial differences in the vitamin D endocrine system. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2017; 46(4): 1119–1135. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.014>
169. MARTINAITYTE I., KAMYCHEVA E., DIDRIKSEN A., JAKOBSEN J., JORDE R. Vitamin D stored in fat tissue during a 5-year intervention affects serum 25-hydroxyvitamin D levels the following year. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 102(10): 3731–3738. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01187>
170. PILZ S., ZITTERMANN A., TRUMMER C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. In: *Endocrine Connections*. 2019; 8(2): R27–R43. Disponibil: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
171. BIKLE D.D., MALMSTROEM S., SCHWARTZ J. Current controversies: are free vitamin metabolite levels a more accurate assessment of vitamin D status than total levels? In: *Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America*. 2017; 46(4): 901–918. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.013>
172. PILZ S., OBEID R., SCHWETZ V., et al. Hormonal contraceptive use is associated with higher total but unaltered free 25-hydroxyvitamin D serum concentrations. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018; 103: 2385–2391. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00336>

173. VOJINOVIC J., CIMAZ R. Vitamin D – update for the pediatric rheumatologists. In: *Pediatric Rheumatology*. 2015; 13: 18. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0017-9>
174. HAMMES S.R. The further redefining of steroid-mediated signaling. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(5): 2168–2170. Disponibil: <https://doi.org/10.1073/pnas.0530224100>
175. HAUSSLER M.R., et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the „Fountain of Youth” to mediate healthful aging. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010; 121(1-2): 88–97. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.019>
176. ARNSON Y., AMITAL H., SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmunity new etiological and therapeutical considerations. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(9): 1137–1142. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
177. ARKEMA E.V., HART J.E., BERTRAND K.A., et al. Exposure to Ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses’ Health Study. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 72(4): 506–511. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202302>
178. NISAR M.K., MASOOD F., COOKSON P., SANSOME A., ÖSTÖRHAVE A.J.K. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. In: *Clinical Rheumatology*. 2013; 32(6): 729–734. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2159-1>
179. ROBINSON A.B., TANGPRICHA V., YOW E., et al. Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: An Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. In: *Lupus Sci. Med.* 2014; 1(1): e000011. Disponibil: [doi:10.1136/lupus-2014-000011](https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000011).
180. CASELLA C.B., SEGURO L.P.C., TAKAYAMA L., et al. Juvenile onset systemic lupus erythematosus: a possible role for vitamin D in disease status and bone health. In: *Lupus*. 2012; 21(12): 1335–1342. Disponibil: <https://doi.org/10.1177/0961203312454929>

181. STAGI S., CAVALLI L., BERTINI F., et al. Vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. In: *Lupus*. 2014; 23(10): 1059–1065. Disponibil: <https://doi.org/10.1177/0961203314532564>
182. KHAMISEH G., VAZIRI N.D., OVEISI F., AHMADNIA M.R., AHMADNIA L. Vitamin D absorption, plasma concentration and urinary excretion of 25- hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. In: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*. 1991; 196(2): 210–213. Disponibil: <https://doi.org/10.3181/00379727-196-43181>
183. ROBINSON A.B., RABINOVICH C.E. Hypovitaminosis D is prevalent despite vitamin D supplementation in pediatric systemic lupus erythematosus. In: *72nd Annual Meeting of the American College of Rheumatology*. 2008; San Francisco, CA.
184. AZALI P., BARBASSO HELMERS S., KOCKUM I., et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72(4): 512–516. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201849>
185. MOSAAD Y.M., HAMMAD E.M., FAWZY Z., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. In: *Human Immunology*. 2014; 75(5): 452–461. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.02.009>
186. VOJINOVIC J., JEFTOVIC T., LAZARAEVIC D., SUSIC G. Long Term Outcome and Foki VDR Polimorphism in JIA Patients on Anti-TNF Treatment [abstract]. In: *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72(3): A739. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2191>
187. YANG C.Y., LEUNG P.S., ADAMOPOULOS I.E., GERSHWIN M.E. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. In: *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013; 45(2): 217–226. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8361-3>
188. GATENBY P., LUCAS R., SWAMINATHAN A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. In: *Current Opinion in Rheumatology*. 2013; 25(2): 184–191. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835cfc16>

189. CUTOLO M., OTSA K. Vitamin D, immunity and lupus. In: *Lupus*. 2008; 17(1): 6–10. Disponibil: <https://doi.org/10.1177/0961203307085879>
190. MUNGER K.L., LEVIN L.I., HOLLIS B.W., HOWARD N.S., ASCHERIO A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. In: *JAMA*. 2006; 296(23): 2832–2838. Disponibil: <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>
191. HYPPONEN E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes: evidence for an association? In: *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2010; 12(9): 737–743. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01211.x>
192. ANTICO A., TAMPOIA M., TOZZOLI R., BIZZARO N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. In: *Autoimmunity Reviews*. 2012; 12(2): 127–136. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>
193. MANDAL M., TRIPATHY R., PANDA A.K., et al. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha. In: *Arthritis Research & Therapy*. 2014; 16(1): R49. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/ar4479>
194. BONAKDAR Z.S., JAHANSHAHIFAR L., JAHANSHAHIFAR F., GHOLAMREZAEI A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. In: *Lupus*. 2011; 20(11): 1155–1160. Disponibil: <https://doi.org/10.1177/0961203311405703>
195. CUTOLO M., OTSA K., PAOLINO S., et al. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [letter]. In: *Ann. Rheum. Dis* 2009; 68: 446–447.
196. HAMZA R.T., AWWAD K.S., ALI M.K., HAMED A.I. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. In: *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011; 17(12): CR711–CR718. Disponibil: <https://doi.org/10.12659/msm.882131>
197. LIMA G.L., PAUPITZ J., AIKAWA N.E., et al. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In:

- Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68(1): 91-98. PMID: 25988278. Disponibil: doi: 10.1002/acr.22621.
198. BAIM S., LEONARD M.B., BIANCHI M.L., et al., Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. In: *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008; 11(1): 6–21. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.002>
 199. ZEMEL B.S., LEONARD M.B., KELLY A., et al. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(3): 1265–1273. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2057>
 200. GOULDING A., JONES I.E., TAYLOR R.W., MANNING P.J., WILLIAMS S.M. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000; 15(10): 2011–2018. Disponibil: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.10.2011>
 201. WEBER D.R., BOYCE A., GORDON C., et al. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: 2019 ISCD official position. In: *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2019; 22(4): 567–589. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.002>
 202. CRABTREE N.J., SHAW N.J., BISHOP N.J., et al. Amalgamated reference data for size-adjusted bone densitometry measurements in 3598 children and young adults-the ALPHABET study. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017; 32(1): 172–180. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2935>
 203. KINDLER J.M., LAPPE J.M., GILSANZ V., et al. Lumbar spine bone mineral apparent density in children: results from the bone mineral density in childhood study. In: *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2019; 104(4): 1283–1292. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01693>

204. HAMALAINEN H., ARKELA-KAUTIAINEN M., KAUTIAINEN H., HAAPASAARI J., LEIRISALO-REPO M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. In: *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010; 39(3): 219–222. Disponibil: <https://doi.org/10.3109/03009740903337885>
205. EL BADRI D., ROSTOM S., BOUADDI I., et al. Effect of body composition on bone mineral density in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *The Pan African medical journal*. 2014; 17: 115. Disponibil: <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.115.1838>
206. MA J., SIMINOSKI K., ALOS N., et al. The choice of normative pediatric reference database changes spine bone mineral density Z-scores but not the relationship between bone mineral density and prevalent vertebral fractures. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100(3): 1018–1027. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3096>
207. KOCKS J., WARD K., MUGHAL Z., et al. Z-score comparability of bone mineral density reference databases for children. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(10): 4652–4659. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0677>
208. FISCALETTI M., COOREY C.P., BIGGIN A., et al. Diagnosis of recurrent fracture in a pediatric cohort. In: *Calcified Tissue International*. 2018; 103(5): 529–539. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0449-6>
209. RODD C., LANG B., RAMSAY T., et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. In: *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 122–131. Disponibil: doi: 10.1002/acr.20589
210. ZAVALA R.G., CUADROS E.N., PEDRAZ L.M. Low bone mineral density in juvenile idiopathic arthritis: Prevalence and related factors. In: *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain)*. 2016; 87(4): 218–225. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.005>
211. MARKULA-PATJAS K.P., VALTA H.L., KERTTULA L.I., et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. In: *The Journal of Rheumatology*. 2012; 39(2): 365–373. Disponibil: <https://doi.org/10.3899/jrheum.110305>

212. DEY S., JAHAN A., YADAV T.P., BHAGWANI D.K., SACHDEV N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. In: *Indian Journal of Pediatrics*. 2013; 81(2): 126–132. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1037-4>
213. ROTH J., BECHTOLD S., BORTE G., et al. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis-A practical approach to diagnosis and therapy. In: *European Journal of Pediatrics*. 2007; 166(8): 775–784. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0484-1>
214. DI MARCELLO F., DI DONATO G., D'ANGELO D.M., BREDI L., CHIARELLI F. Bone Health in Children with Rheumatic Disorders: Focus on Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Management. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(10): 5725. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/ijms23105725>
215. UMLAWSKA W., PRUSEK-DUDKIEWICZ A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with idiopathic arthritis. In: *Archives of Medical Science*. 2010; 6(1): 19–23. Disponibil: <https://doi.org/10.5114/aoms.2010.13501>
216. KAO K., DENKER M., ZACHARIN M., WONG S. Pubertal abnormalities in adolescents with chronic disease. In: *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 33(3): 101275. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.009>
217. BURNHAM J.M., SHULTS J., WEINSTEIN R., LEWIS J.D., LEONARD M.B. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: A population-based study using the General Practice Research Database. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(8): 1074-1079. Disponibil: DOI: 10.1136/ard.2005.048835
218. HÖGLER W., WARD L. Osteoporosis in Children with Chronic Disease. In: *Endocrine Development*. 2015; 28: 176–195. Disponibil: <https://doi.org/10.1159/000381045>
219. VALTA H., LAHDENNE P., JALANKO H., AALTO K. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34: 831-836.
220. NAKHLA M., SCUCCIMARRI R., DUFFY K.N.W., DUFFY C.M., AZOUS E.M. Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic disease at risk for osteopenia. In: *The Journal of Pediatrics*. 2009; 154(3): 438–443. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.023>

221. HUBER A.M., GABOURY I., CABRAL D.A., LANG B., STEPHURE D. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. In: *Arthritis Care & Research*. 2010; 62: 516-526. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/acr.20171>
222. WARD L.M., MA J., ROBINSON M.E., et al. Osteoporotic fractures and vertebral body reshaping in children with glucocorticosteroid-treated rheumatic disorders. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106(12): e5195-e5207. Disponibil: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab494>
223. WARD L.M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: why kids are different. In: *Frontiers in endocrinology*. 2020; 11: 576. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00576>
224. BOWDEN S.A., AKUSOBA C.I., HAYES J.R., MAHAN J.D. Biochemical markers of bone turnover in children with clinical bone fragility. In: *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2016; 29(6): 715–722. Disponibil: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0525>
225. SZULC P., SEEMAN E., DELMAS P. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000; 11(4): 281–294. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s001980070116>
226. MILLER P.D. Bone density and markers of bone turnover in predicting fracture risk reduction. In: *Current Osteoporosis Reports*. 2005; 3(3): 103–110. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s11914-005-0018-6>
227. TUCHMAN S., THAYU M., SHULTS J., et al. Interpretation of biomarkers of bone metabolism in children: impact of growth velocity and body size in healthy children and chronic disease. In: *The Journal of Pediatrics*. 2008; 153(4): 484–490. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.028>
228. VAN COEVERDEN S., NETELENBOS J., DE RIDDER C., et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. In: *Clinical Endocrinology*. 2002; 57(1): 107-116. Disponibil: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01573.x>

229. JÜRIMÄE J., POMERANTS T., TILLMANN V., JUERIMAE T. Bone metabolism markers and ghrelin in boys at different stages of sexual maturity. In: *Acta Paediatrica*. 1992; 98(5): 892–896. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01193.x>
230. BRICK R., KEIDAR Z., SCHAPIRA D. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. In: *The Journal of Rheumatology*. 1998; 25(5): 990–992.
231. HAREL Z., GOLD M., CROMER B., et al, Bone mineral density in postmenarchal adolescent girls in the United States: associated biopsychosocial variabels and bone turnovers markers. In: *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2007; 40(1): 44–53. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.08.013>
232. MASON T., REED A.M., NELSON A.M., THOMAS K. Radiographic progression in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a pilot study. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(3): 491–493. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.017053>
233. ALKADY E., RASHAD S., KHEDR T., MOSAD E., ABDEL-WAHAB N. Early predictors of increased bone resorption in juvenile idiopathic arthritis: OPG/RANKL ratio, as a key regulator of bone metabolis. In: *The Egyptian Rheumatologist*. 2011; 33(1110-1164): 217–223. Disponibil: DOI:10.1016/j.ejr.2011.08.001
234. STRUGLICS A., SALEH R., SUNDBERG E., et al. Juvenile idiopathic ar thritis patients have a distinct cartilage and bone biomarker profile that differs from healthy and knee-injured children. In: *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020; 38(2): 355-365. Disponibil: doi:10.55563/clinexprheumatol/ck090i
235. KANDIL M.E., MOURAD A., EL-HAMSHARY A., et al. Evaluation of bone mineral density and bone turnover markers in Egyptian children with juvenile rheumatoid arthritis. In: *Arch. Med. Sci*. 2009; 5: 434–442.
236. RAVELLI A., MARTINI A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003; 21(5): S89–S93.
237. MARTEAU P., ADAMSBAUM C., ROSSI-SEMERANO L., et al. Conventional radiography in juvenile idiopathic arthritis: Joint recommendations from the French societies

- for rheumatology, radiology and paediatric rheumatology. In: *Eur. Radiol.* 2018; 28: 3963–3976. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5304-7>
238. DEVAUCHELLE- PENSEC V., JOSSEAUME T., SAMJEE, I., et al. Ability of oblique foot radiographs to detect erosions in early arthritis: results in the ESPOIR cohort. In: *Arthritis and Rheumatism.* 2008; 59(12): 1729–1734. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/art.24310>.
 239. GAUJOU-VIALA C., GOSSEC L., CANTAGREL A., et al. & French Society for Rheumatology. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. In: *Joint Bone Spine.* 2014; 81(4): 287–297. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.05.002>
 240. PEPMUELLER P.H., CASSIDY J.T., ALLEN S.H., HILLMAN L.S. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and Rheumatism.* 1996; 39(5): 746–57. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/art.1780390506>
 241. HERRMANN D., INTEMANN T., LAURIA F., et al & IDEFICS consortium. Reference values of bone stiffness index and C-terminal telopeptide in healthy European children. In: *International Journal of Obesity.* 2014; 38(2): S76–S85. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.138>
 242. BARONCELLI G. Quantitative Ultrasound Methods to Assess Bone Mineral Status in Children: Technical Characteristics, Performance, and Clinical Application. In: *Pediatric Research.* 63(3): 220–228. Disponibil: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318163a286>
 243. KHAN K.M., SARAFOGLOU K., SOMANI A., FROHNERT B. Can ultrasound be used to estimate bone mineral density in children with growth problems? In: *Acta Paediatrica.* 2013; 102(9): e407–e412. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/apa.12314>
 244. HASSAN A., RAYAN, M., ABDEL-AZIZ T., ABBAS A., SHOAIR M. Value of Screening for Osteoporosis among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2020; 81(1): 1303-1306. Disponibil: [doi: 10.21608/ejhm.2020.112406](https://doi.org/10.21608/ejhm.2020.112406)
 245. ISLAM M.F., ISLAM M.I., TALUKDAR M.K., RAHMAN S.A. Bone Mineral Density in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Hospital Based Study. In: *Bangladesh Journal of Child Health.* 2013; 37(1): 18–21. Disponibil: <https://doi.org/10.3329/bjch.v37i1.15347>

ANEXE

Anexa 1. Chestionar statistic structurat de colectare a materialului primar

NR. DOSAR/PACIENT (*cifră*): _____

DIAGNOSTICUL CLINIC STABILIT: _____

DATE GENERALE/EPIDEMIOLOGICE (*identificare*): _____

Numele: _____

Prenumele: _____

Data / luna / anul nașterii: _____

Data internării: data / luna / anul _____

1. Vârsta (3-216 luni): _____

2. Sexul: 1. M 2. F

3. Masa (kg) (10-100): _____

4. Talia (cm) (70-200): _____

6. Durata maladiei (luni): _____

7. Vârsta la debutul bolii (luni): _____

Diagnosticul

8. Artrită idiopatică juvenilă. 1. Forma sistemică
2. Forma poliarticulară
3. Forma oligoarticulară
4. Artrită în asociere cu entezite
5. Alt tip de artrită

Acuze

- | | |
|--------------------------------------|-------------|
| 9. Dureri în sectorul cervical | 0. Nu 1. Da |
| 10. Dureri toracolombare | 0. Nu 1. Da |
| 11. Dureri de-a lungul oaselor lungi | 0. Nu 1. Da |
| 12. Dureri în piept | 0. Nu 1. Da |
| 13. Căderea părului | 0. Nu 1. Da |
| 14. Unghii subțiate | 0. Nu 1. Da |
| 15. Unghii ușor fragile | 0. Nu 1. Da |
| 16. Schimbări de ținută | 0. Nu 1. Da |
| 17. Deformații ale cutiei toracice | 0. Nu 1. Da |

18. Fracturi vertebrale, preponderent în regiunea lombară și toracică, determinate radiologic
0. Nu 1. Da
19. Fracturi atraumatice sau în urma traumatismelor minore cu alte localizări, inclusiv a colului femural
0. Nu 1. Da
20. Numărul fracturilor în antecedente _____
21. Localizarea fracturilor _____
22. Artralгии 0. Nu 1. Da
23. Artrită 0. Nu 1. Da
24. NAD (0-28)
25. NAT (0-28)
26. DAS 28 (1,00-10,00): 1. <2.3 2. ≤2.7 3. 2.7-4.1 3. >4.1
27. Redoare matinală: 0. Nu 1. Da (minute >0) _____
28. EGB-P (0-100 mm) _____
29. EGB-D (0-100 mm) _____
30. Febră 0. Nu 1. Da
31. Mialгии 0. Nu 1. Da
32. Mers dificil 0. Nu 1. Da
33. Contracturi de flexie 0. Nu 1. Da
34. Psoriazis 0. Nu 1. Da

Factorii de risc

Factori genetici și antropometrici:

35. Vârsta apariției simptomelor (în special perioada de creștere în înălțime) _____
36. Creșterea în înălțime în ultimul an (cm) _____

Factori hormonal:

37. Afecțiuni ale sistemului endocrin 0. Nu 1. Da
38. Menarha întârziată 0. Nu 1. Da
39. Vârsta apariției ciclului menstrual (ani + luni) _____
40. Dereglarea ciclului menstrual 0. Nu 1. Da
41. Algodismenoree 0. Nu 1. Da
42. Durata ciclului (zile) _____
43. Amenoree 0. Nu 1. Da

Calitatea vieții:

44. Fumatul 0. Nu 1. Da
45. Consum de băuturi alcoolice 0. Nu 1. Da
46. Consum de cafea 0. Nu 1. Da

47. Insuficiență alimentară de fosfor 0. Nu 1. Da
 48. Insuficiență alimentară de calciu 0. Nu 1. Da
 49. Insuficiență alimentară de vitamine 0. Nu 1. Da
 50. Insuficiență alimentară de proteine 0. Nu 1. Da
 51. Mod de viață sedentar 0. Nu 1. Da
 52. Efort fizic exagerat 0. Nu 1. Da
 53. Rahitism suportat la vârsta fragedă 0. Nu 1. Da

Istoricul bolii

54. Termenul adresării la reumatolog după debutul maladiei (0,5-216 luni) _____
 55. Tratament administrat ambulatoriu 0. Nu 1. Da
 56. Corticosteroizi 0. Nu 1. Da
 57. Doza, mg/kg (0,1-2) _____
 58. Durata administrării (1-216 luni) _____
 59. AINS 0. Nu 1. Da
 60. MTX 0. Nu 1. Da
 61. Doza (2,5-15 mg) _____
 62. Durata administrării (1-216 luni) _____
 63. Tratament biologic 0. Nu 1. Da

Date paraclinice

64. VSH: 0. 0-15 mm/h 1. 16-30 mm/h 2. >30 mm/h
 65. PCR: 0. Negativ 1. 6-24 2. 25-48 3. > 48
 66. CIC (0-300) _____
 67. FR: 0. Negativ 1. 8-16 2. >16
 68. Ca seric: 0. <2.2 1. >2.2
 69. Osteocalcinul: 0. 2-22 1. >22
 70. Pirilinks F: 0. 3.0-7.4 1. >7.4
 B: 0. 2.3-5.4 1. >5.4
 71. Fosfataza alcalină totală F: 0. 100-240 1. >240
 B: 0. 100-290 1. >290

Radiografia articulară

72. Stadiul radiologic Steinbroker: 0 1 2 3 4
 73. Scor Sharp total: 0. 0 1. >0
 74. Pensarea spațiului articular _____
 75. Eroziuni _____

76. DMO: 0. Scorul Z interval > -1.0

1. $-1.0 -2.5$

2. < -2.5

77. DXA: 0. Scorul Z interval > -1.0

1. $-1.0 -2.5$

2. < -2.5

Anexa 2. Caracteristica lotului de cercetare după durata maladiei

	Copii cu durata bolii <24 luni (n=41)		Copii cu durata bolii >24 luni (n=43)	
Sexul	Băieți	Fete	Băieți	Fete
Nr. Copii	10	31	17	26
Vârsta, luni	129,90±46,57	122,58±61,26	136,82±44,30	138,15±58,48
Vârsta la debutul bolii, luni	118±46,72	108,52±61,56	72,94±45,79	62,77±42,87
Durata maladiei, luni	11,90±7,87	11,23±7,18	66,76±28,80	86,69±44,22

Anexa 3. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de tratament

	Copii cu tratament GCS (n=29)		Copii fără tratament GCS(n=55)	
Sexul	Băieți	Fete	Băieți	Fete
Nr. Copii	11	18	17	38
Vârsta, luni	151,30±43,86	117,78±69,55	124,24±42,78	133,78±54,59
Vârsta la debutul bolii, luni	83,30±58,35	55,33±41,01	93,35±46,56	99,42±58,45
Durata maladiei, luni	68,60±36,72	74,72±60,95	33,51±28,33	34,25±35,29

Anexa 4. Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 20-57-01; fax: (+37322) 24-23-44; rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. 66
la nr. 50 din 08.06.2015

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
PUBLIC INSTITUTION
NICOLAE TESTEMIȚANU
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

**Aviz favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării**

La Proiectul științific de doctorat cu titlul „*Dereglările mineralizării osoase în maladiile reumatice la copii*”, realizat de Foca Silvia-Gabriela; conducător științific: Revenco Ninel - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

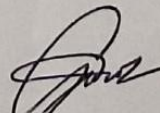
Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 01 iunie 2015 următoarele documente:

1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Adnotarea la teza de doctor în științe medicale.
6. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Dereglările mineralizării osoase în maladiile reumatice la copii*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Curocichin Ghenadie, Rojnoveanu Gheorghe, Bețiu Mircea, Diug Eugen, Tagadiuc Olga, Nacu Viorel, Rusu Natalia, Gramma Rodica, Nemerenco Ala, Gavriliuc Mihail.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării


Mihail Gavriliuc

Anexa 5. Acte de implementare

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 6 / 7
---	---	---------------------------------

APROB
 Prorector pentru activitate de cercetare,
 USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
 academician al AȘM,
 prof. univ., dr. hab. șt. med.
Stanislav GROPPA
 2022

ACTUL nr.33
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
 (în procesul științifico-practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** "OSTEODENSITOMETRIA DEXA-METODĂ DE DETERMINARE A DENSITĂȚII MINERALIZĂRII OSOASE LA COPII"
- Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ Olga TAGADIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Silvia-Gabriela FOCA, studentă-doctorandă
- Numărul inovației:** Nr. 5911 din 30 Mai 2022
- Unde și când a fost implementată:** Metoda a fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2019-2022 aa.
- Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare a acestui scor la copii; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie; activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea clinică.
- Rezultatul implementării:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie validarea utilității ca parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director
 IMSP IMȘIC
 dr. șt.med., conf.univ

Șef departament de cercetare,
 dr. hab. șt. med., conf. univ



Sergiu GLADUN

Elena RAEVSCHI

5



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2022

ACTUL nr.34
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **"IMPLEMENTAREA CLINICĂ A OSTEOCALCINEI CA INDICATOR DE FORMARE OSOASĂ LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ"**
2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ Olga TAGADIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Silvia-Gabriela FOCA, studentă-doctorandă
3. Numărul inovației: **Nr. 5912 din 31 Mai 2022**
4. Unde și când a fost implementată: Metoda a fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2019-2022 aa.
5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare a acestui scor la copii; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie; activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea clinică.
6. Rezultatul implementării: Valoarea aplicativă a metodei o constituie validarea utilității ca parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director
IMSP IMȘIC
dr. șt.med., conf.univ

Șef departament de cercetare
dr. hab. șt. med., conf. univ

Sergiu GLADUN

Elena RAEVSCHI



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2022

ACTUL nr.35
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **"IMPLEMENTAREA MARKERULUI BIOCHIMIC PYRILINKS CA INDICATOR DE RESORBȚIE OSOASĂ LA COPII "**
2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ Olga TAGADIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Silvia-Gabriela FOCA, studentă-doctorandă
3. **Numărul inovației:** Nr. 5913 din 31 Mai 2022
4. **Unde și când a fost implementată:** Metoda a. fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2019-2022 aa.
5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare a acestui scor la copii; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie; activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea clinică.
6. **Rezultatul implementării:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie validarea utilității ca parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director
IMSP IMȘIC
dr. șt.med., conf.univ

Șef departament de cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ



Sergiu GLADUN

Elena RAEVSCHI

Subscris,

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМШР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail:
mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN
16 noiembrie 2022

ACT DE IMPLEMENTARE nr.504

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **"IMPLIMENTAREA CLINICĂ A OSTEOCALCINEI CA INDICATOR DE FORMARE OSOASĂ LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ"**
2. **Autori:** Ninel **REVENCO**, dr. hab. șt. med., prof. univ Olga **TAGADIUC**, dr. hab. șt. med., prof. univ., Silvia-Gabriela **FOCA**, studentă-doctorandă.
3. **Unde și când a fost implementată:** Metoda au fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatrie cu artrită juvenilă idiopatică, în 2019-2022 aa.
4. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare a acestui scor la copii; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie; activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea clinică.
5. **Rezultatul implementării:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie validarea utilității ca parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatrie cu artrită juvenilă idiopatică.

Secretar științific
dr. șt. med., conf. univ.

Tatiana CARAUȘ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМир)

ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail:
mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

16 noiembrie 2022

ACT DE IMPLEMENTARE nr.505

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "IMPLIMENTAREA MARKERULUI BIOCHIMIC PYRILINKS CA INDICATOR DE RESORBȚIE OSOASĂ LA COPII"
2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ Olga TAGADIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Silvia-Gabriela FOCA, studentă-doctorandă.
3. **Unde și când a fost implementată:** Metoda au fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2019-2022 aa.
4. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare a acestui scor la copii; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie; activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea clinică.
5. **Rezultatul implementării:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie validarea utilității ca parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică.

Secretar științific
dr. șt. med., conf. univ.

Tatiana CARAUȘ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМШР)
ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail:
mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN
"16" noiembrie 2022

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 503

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "OSTEODENSITOMETRIA DEXA-METODĂ DE DETERMINARE A DENSITĂȚII MINERALIZĂRII OSOASE LA COPII"
2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ Olga TAGADIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Silvia-Gabriela FOCA, studentă-doctorandă.
3. Unde și când a fost implementată: Metoda au fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2019-2022 aa.
4. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare a acestui scor la copii; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie; activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea clinică.
5. Rezultatul implementării: Valoarea aplicativă a metodei o constituie validarea utilității ca parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică.

Secretar științific
dr. șt. med., conf. univ.

Tatiana CARAUȘ

Anexa 6. Certificate de inovator


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al **REPUBLICII MOLDOVA**
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 503 data 16 noiembrie 2022
acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele Ninel REVENCO, Olga TAGADIUC, Silvia-Gabriela FOCA
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „OSTEODENSITOMETRIA DEXA- METODĂ DE DETERMINARE A
DENSITĂȚII MINERALIZĂRII OSOASE LA COPII”
(denumirea)



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al **REPUBLICII MOLDOVA**
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 504 data 16 noiembrie 2022
acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele Ninel REVENCO, Olga TAGADIUC, Silvia-Gabriela FOCA
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „IMPLIMENTAREA CLINICĂ A OSTEOCALCINEI CA INDICATOR
DE FORMARE OSOASĂ LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ”
(denumirea)



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 505

data 16 noiembrie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele Ninel REVENCO, Olga TAGADIUC, Silvia-Gabriela FOCA
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „IMPLIMENTAREA MARKERULUI BIOCHIMIC PYRILINKS
CA INDICATOR DE RESORBȚIE OSOASĂ LA COPII”
(denumirea)



Director general IMSP IMșiC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5911

Pentru inovația cu titlul
**OSTEODENSITOMETRIA DEXA- METODĂ
DE DETERMINARE A DENSITĂȚII
MINERALIZĂRII OSOASE LA COPII**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

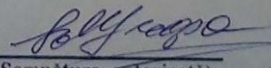
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**REVENCO Ninel, TAGADIUC Olga,
FOCA Silvia-Gabriela**



Data eliberării

30 Mai 2022


(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5912

Pentru inovația cu titlul
**IMPLEMENTAREA CLINICĂ A
OSTEOCALCINEI CA INDICATOR DE
FORMARE OSOASĂ LA COPII CU ARTRITĂ
JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

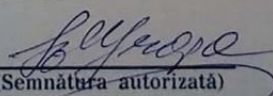
Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**REVENCO Ninel, TAGADIUC Olga,
FOCA Silvia-Gabriela**



Data eliberării 31 Mai 2022


(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5913

Pentru inovația cu titlul
**IMPLEMENTAREA MARKERULUI
BIOCHIMIC PYRILINKS CA INDICATOR
DE RESORBȚIE OSOASĂ LA COPII**

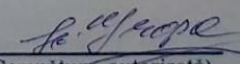
Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**REVENCO Ninel, TAGADIUC Olga,
FOCA Silvia-Gabriela**



Data eliberării 31 Mai 2022


(Semnătura autorizată)

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A 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*,
realizată în cadrul Departamentului *Pediatrie* de către Foca Silvia-Gabriela,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova

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. Tratamentul 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. Tratamentul 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, supl. 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 bolilor 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. În: *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. În: *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. În: *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. În: *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. În: *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”. În: *Volum de rezumate*. Chisinau, 2014, pp. 32-33.

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale

- 3.2.1. FOCA, S.; REVENCO, N. Aprecierea pirilinsului 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”. În: *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

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Foca Silvia-Gabriela, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Foca Silvia-Gabriela

Semnătura

Data

DECLARATION ON ACCOUNTABILITY

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Foca Silvia-Gabriela

Signature

Date



Silvia-Gabriela Foca

Medic pediatru-reumatolog

✉ focasg@gmail.com ☎ +37379587901

Educație și formare

Gimnaziu, Liceul Teoretic „Mihail Sadoveanu”

Hâncești, R. Moldova | 1992 - 1997

Liceale, Liceul Teoretic „Cuza-Vodă”

mun. Huși, județ Vaslui, Rpmânia | 1997 - 2001

Universitare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, R. Moldova | 2001 - 2007

Facultatea Medicină Generală

Rezidențiat, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, R. Moldova | 2007 - 2011

Specialiate Pediatrie

Secundariat clinic, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, R. Moldova | 2011 - 2014

Specialiate Reumatologie pediatrică

Doctorat, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, R. Moldova | 2014 - 2023

Specialitate Pediatrie și neonatologie

Experiență profesională

Medic pediatru-reumatolog, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Chișinău, R. Moldova | 2015 - prezent

Interese

Lectură, pictură, cercetare

Participări la conferințe științifice naționale și internaționale

Informații

Adresă

Chisinau, Republica Moldova

Data Nașterii

07.01.1982

Hâncești

Cetățenie

Republica Moldova

Permis De Conducere

Categoria B

Gen

Femeie

Starea Civilă

Căsătorită

Limbi

Româna

Maternă

Rusa

Avansat

Franceza

Mediu

Engleza

Mediu

A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. Iași, România, 27-29 mai 2015

. A IV Conferință Națională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. Cluj-Napoca, România, 20-22 aprilie 2017

Conferința Națională cu participare Internațională "Actualități în Pediatrie" Zilele Pediatriei Moldave " MoldMEDIZIN & MoldDENT". Chisinau, Republica Moldova, 14-15 octombrie 2014

. A II-a Conferință Națională în Sănătatea Adolescenților „Sporirea rezilienței-dezvoltarea sănătoasă în condiții de risc”. Chișinău, Republica Moldova, 3-4 noiembrie 2016.

Conferința Națională de Pediatrie cu participare internațională "Probleme și căi de soluționare în asistența medicală copiilor". Chișinău, Republica Moldova, 9-10 septembrie 2016

Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. Chișinău, Republica Moldova, 15–17 octombrie 2014

Conferința științifică aniversară consacrată jubileului de 70 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova, 5 octombrie 2015.

. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF” Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020