

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ



*Cercetări privind interrelații între afectări neuropsihomotorii,  
statusul scheletal și cel (dis)funcțional, la copii cu  
paralizii cerebrale*

## REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător științific:**

**PROF. UNIV. DR. GELU ONOSE**

**Student-doctorand:**

**DR. CRISTIAN GABRIEL MORCOV**

**ANUL**

**2018**

# CUPRINS

INTRODUCERE .....	8
I. PARTEA GENERALĂ .....	13
Capitolul 1. ASPECTE TEORETICE AFERENTE PATOLOGIEI CERCETATE .....	14
1.1. PARALIZIA CEREBRALĂ .....	14
1.1.1. Scurte repere istorice privind originea și evoluția termenului de paralizie cerebrală .....	14
1.1.2. Definiții.....	16
1.1.3. Etiologie. Patogenie. Fiziopatologie .....	16
1.1.4. Clasificare .....	18
1.1.4.1. După gradul de severitate funcțională .....	18
1.1.4.2. După distribuția topografică lezională și motor-disfuncțională.....	20
1.1.5. Simptome.....	21
1.1.6. Diagnostic .....	21
1.1.7. Complicații .....	24
1.1.8. Tratament.....	24
1.2. OSTEONEGENEZA.....	27
1.2.1. Definiții.....	27
1.2.2. Etape în formarea osului.....	27
1.2.3. Tulburări ale procesului de osteogeneză .....	29
1.3. OSTEOPOROZA.....	29
1.3.1. Date istorice privind termenul osteoporoză.....	29
1.3.2. Definiții.....	30
1.3.3. Patogenie. Fiziopatologie .....	31
1.3.4. Clasificare .....	35
1.3.5. Simptome.....	36
1.3.6. Diagnostic .....	37
1.3.7. Complicații .....	42
1.3.8. Prevenție .....	42
1.3.9. Tratament.....	43
1.4. SCOLIOZA .....	45

1.4.1. Elemente de ordin istoric privind vechimea relatărilor despre deformări ale coloanei vertebrale .....	45
1.4.2. Date anatomice privind coloana vertebrală .....	46
1.4.3. Definiții ale scoliozei .....	47
1.4.4. Etiopatogenie. Fiziopatologie .....	48
1.4.5. Clasificare .....	50
1.4.6. Simptome.....	51
1.4.7. Diagnostic .....	52
1.4.8. Complicații .....	56
1.4.9. Prevenție .....	56
1.4.10. Tratament.....	56
1.5. ASPECTE ALE CALITĂȚII VIEȚII ȘI STATUSULUI FAMILIAL LA COPII CU PARALIZIE CEREBRALĂ .....	57
1.5.1. Abordări conceptuale generale referitoare la calitatea vieții .....	57
1.5.2. Domenii/ dimensiuni ale calității vieții și statusului familial la copii afectați cu paralizie cerebrală .....	58
1.5.3. Instrumente de evaluare a calității vieții.....	60
1.5.4. Impactul dizabilității – aspecte generale și specifice – asupra copilului și familiei acestuia.....	62
Capitolul 2. INSTRUMENTE DE EVALUARE CLINICO-FUNCȚIONALĂ ȘI INVESTIGAȚII PARACLINICE ADECVATE DOMENIILOR DE PATOLOGIE ABORDATE ÎN PARTEA SPECIALĂ A TEZEI DE DOCTORAT.....	64
2.1. Parametri de evaluare clinico-funcțională: FIM, VAS, QoL, (percentile) IMC, clasificarea stadială pubertară după Tanner .....	64
2.2. Investigații paraclinice .....	64
2.2.1. Probe de laborator .....	64
2.2.1.1. Dozare din sânge a: TSH, FT 4, PTH, 25-OH vitamina D, beta crosslaps, osteocalcin .....	64
2.2.1.2. Dozare din urină a calciului și fosforului .....	65
2.2.2. Explorări imagistice – Osteodensitometria (DXA).....	65
II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....	66
Capitolul 3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE .....	67
Capitolul 4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	69
4.1. Material și metode de cercetare .....	69

4.2. Evaluare clinico-funcțională a parametrilor: FIM, VAS, QoL, (percentile) IMC, clasificarea stadială pubertară după Tanner – aplicată la pacienții înrolați în ansamblul demersurilor de cercetare/ studiilor clinice .....	72
4.3. Investigații paraclinice .....	77
4.3.1. Probe de laborator .....	77
4.3.1.1. Dozare din sânge a: TSH, FT 4, PTH, 25-OH vitamina D, beta crosslaps, osteocalcin .....	77
4.3.1.2. Dozare din urină a calciului și fosforului .....	82
4.3.2. Osteodensitometrie (DXA).....	84
Capitolul 5. STUDIUL PILOT CONEX: CERCETĂRI PRIVIND AFECTĂRI DE TIP OSTEOPOROTIC LA COPII CU PATOLOGIE NEUROPSIHOMOTORIE (PARALIZII CEREBRALE).....	86
5.1. Introducere.....	86
5.2. Material și metodă.....	86
5.3. Rezultate și comentarii .....	88
5.4. Discuții și concluzii.....	89
Capitolul 6. STUDIUL I (PRELIMINAR): DATE NOI – BAZATE INCLUSIV PE PARAMETRI BIOLOGICI SUPLIMENTARI, MODERNI – PRIVIND POSIBILE RELAȚII ÎNTRE STATUSUL METABOLIC OSOS ȘI AFECTĂRI FUNCȚIONALE LA COPII CU PARALIZII CEREBRALE.....	90
6.1. Introducere.....	90
6.2. Material și metodă.....	90
6.3. Rezultate și comentarii .....	92
6.4. Discuții și concluzii.....	97
Capitolul 7. STUDIUL II: DATE ACTUALIZATE PE LOTURI SPORITE NUMERIC PRIVIND INTERRELAȚII ÎNTRE AFECTĂRI NEUROPSIHOMOTORII, STATUSUL SCHELETAL ȘI CEL (DIS)FUNCȚIONAL LA COPII CU PARALIZII CEREBRALE – rezultate de etapă.....	99
7.1. Introducere.....	99
7.2. Material și metodă.....	99
7.3. Rezultate și comentarii .....	101
7.4. Discuții și concluzii.....	163
Capitolul 8. STUDIUL III: DATE FINALE (augmentare suplimentară numerică a loturilor de pacienți studiate, cu adăugarea instrumentului de evaluare paraclinică	

imagistică – DXA – precum și a clasificării stadiale pubertare după Tanner) PRIVIND INTERRELAȚII ÎNTRE AFECTĂRI NEUROPSIHOMOTORII, STATUSUL SCHELETAL ȘI CEL (DIS)FUNCȚIONAL LA COPII CU PARALIZII CEREBRALE .....	167
8.1. Introducere .....	167
8.2. Material și metodă .....	167
8.3. Rezultate și comentarii .....	171
8.4. Discuții și concluzii .....	209
Capitolul 9. CONCLUZII FINALE .....	217
BIBLIOGRAFIE .....	221
MULȚUMIRI .....	245
ANEXE .....	246

Lista cu lucrările științifice publicate în reviste de specialitate:

1) **Morcov CG**, Pădure L, Morcov MV, Onose G. New data – based including on additional, modern related biologic parameters – regarding possible relationships between bones’ metabolic status and functional impairments in children with cerebral palsy. *Proceedings of the Romanian Academy. Series B*, 2017; 19(1): 15-21, ISSN: 1454-8267 <http://www.acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2017-1/art03.pdf>

2) **Morcov CG**, Onose G. Research on possible bone metabolic and functional impairments in children with cerebral palsy – preliminary results. *Proceedings of the Romanian Academy. Series B, Supplement 1/2015; 4th ISAA*: 137-140, ISSN: 1454-8267 [http://www.acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2015-3s/art37\\_137.pdf](http://www.acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2015-3s/art37_137.pdf)

3) Mirea A, **Morcov CG**, Onose G, Pădure L. Aspecte ale calității vieții în familiile cu copii cu paralizii cerebrale. *Practica Medicală*. 2014; Vol. IX, 4(37): 230-234, ISSN 1842-8258 [http://rjmp.com.ro/articles/2014.4/PM\\_Nr-4\\_2014\\_Art-9.pdf](http://rjmp.com.ro/articles/2014.4/PM_Nr-4_2014_Art-9.pdf)

Lista (selectivă) cu abrevieri utilizate în text:

ANOVA	Analysis of variance (Analiza varianței)
CaU	Calciu urinar
CT	Computer Tomograf
Depl.	Deplasabil
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry (Absorbometrie de energie duală-raze X)
Etc.	Etcetera, latină: et caetera (și alții, și așa mai departe)
Fig.	Figura
FIM	Functional Independence Measure (Măsura funcționării independente)
FT 4	Free Thyroxine (Tiroxina liberă)
IMC	Indice de masă corporală
LSD	Least Significant Difference (Cea mai mică diferență semnificativă)
Nedepl.	Nedeplasabil
PC	Paralizie cerebrală
PC D	Paralizie cerebrală – deplasabil
PC ND	Paralizie cerebrală – nedeplasabil
PhU	Fosfor urinar
POSDRU	Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane
PTH	Parathormon
QoL	Quality of Life (Calitatea vieții)
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
Scol.	Scolioză
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Pachet statistic pentru științele sociale)
STH	Somatotropin hormone (Hormon somatotrop)
T 4	Tiroxină
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone (Hormon de stimulare tiroidiană)
VAS	Visual Analogue Scale (Scala analogă vizuală)
24 h	24 ore
25-OH Vit. D	25 hidroxi vitamina D

## INTRODUCERE

Subiectul Tezei de Doctorat “Cercetări privind interrelații între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional, la copii cu paralizii cerebrale” a fost ales considerând că osteoporoza este o problemă importantă de sănătate ce nu trebuie să constituie țintă de cunoaștere aprofundată doar pentru vârsta adultă/ senescentă, ci și pentru perioada copilăriei – în special copii cu afecțiuni neuropsihomotorii, respectiv cu paralizie cerebrală (PC): “cea mai comună dintre toate (suferințele generatoare de – nota noastră) dizabilitățile copilăriei” [1], afecțiune prezentă la grupul țintă al acestei cercetări.

Ne-am propus astfel, să analizăm eventuale interrelații între starea unor componente ale biologiei osoase și statusul neuropsihomotor-(dis)funcțional la copii cu această patologie: subiect mai puțin abordat, cel puțin (inclusiv) prin unele mijloace noi de investigare paraclinică, în literatura autohtonă și totodată, de actualitate, în domeniul neurorecuperării pediatrie – cu prezentarea, în partea specială a prezentei Teze de Doctorat, a rezultatelor obținute în urma studiilor clinice aferente, efectuate.

Chiar dacă în literatura internațională există date publicate ce semnalează legătura dintre densitatea osoasă și viitoarele fracturi la copil, totuși studii prospective pe care să se bazeze recomandările științifice pentru copii sunt puține [2].

Teza este structurată în două părți:

- *o parte generală*, care cuprinde un capitol cu aspecte teoretice (PC, osteogeneza, osteoporoza și scolioza) aferente patologiei cercetate și date privind aspecte ale calității vieții și statusului familial la copii cu PC precum și un capitol despre instrumentele de evaluare clinicofuncțională și investigații paraclinice (de laborator și imagistice) adecvate domeniilor de patologie abordate în partea specială a Tezei de Doctorat, acestea fiind utilizate în evaluarea interrelațiilor între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional la copii cu PC;

- *o parte specială*, a contribuției personale, care cuprinde: ipoteza de lucru, obiectivele și metodologia, generale, ale cercetării, un Studiu pilot conex, un Studiu preliminar, un Studiu cu rezultate de etapă și un Studiu final ce coroborează rezultatele și concluziile întregii cercetări efectuate.

Considerând că prezenta cercetare a constituit un demers științific modern, de actualitate, util prin aprofundarea cunoașterii problematicei PC la copii, din perspectiva posibilelor consecințe ale acesteia – în special legate de disfuncțiile de mobilitate – apreciem că rezultatele obținute pot justifica extinderea cercetării în demersuri viitoare și pentru alte etape de vârstă/ dezvoltare, precum adolescența.

# I. PARTEA GENERALĂ

## Capitolul 1

### ASPECTE TEORETICE AFERENTE PATOLOGIEI CERCETATE

#### 1.1. PARALIZIA CEREBRALĂ

##### 1.1.2. Definiții

Sintetizând diferitele definiții date în literatura de specialitate, putem spune că: PC este “cea mai comună dintre toate (suferințele generatoare de – nota noastră) dizabilitățile copilăriei” [1,13], “o condiție neurologică eterogenă cu multe etiologii” [14], fiind caracterizată de deteriorarea iremediabilă a creierului și a funcției neuromotorii [15], “o tulburare statică și neprogresivă apărută în urma unor injurii prenatale sau perinatale ale fibrelor motorii ale creierului” [16], “...o încadrare socio-medicală a copiilor cu nevoi speciale” [10].

##### 1.1.6. Diagnostic

Unii autori consideră că diagnosticul în cazuri severe se poate pune la scurt timp după naștere [54] iar alții consideră că în primele 3-4 luni [37,55] se stabilește cu dificultate un diagnostic timpuriu de PC, chiar și atunci când se observă suferința afectării cerebrale ante sau peri-natale [37]. În majoritatea cazurilor diagnosticul se pune între primul și al doilea an de viață [56,57].

PC se datorează în cea mai mare parte leziunilor la nivelul creierului (observate la RMN la aproximativ 75% din cazuri) și într-un procent mai mic este cauzat de nedezvoltarea acestuia (la aproximativ 10% din cazuri) [10].

Pentru stabilirea diagnosticului este important de urmărit și aspectul dezvoltării fizice a copilului cu PC, nu doar funcția motorie fină și grosieră, deoarece pot exista tulburări de creștere conexe/ consecutive (de exemplu: membrele superioare și inferioare pot fi mai scurte la un copil cu hemiplegie sau creșterea este diminuată la ambele membre inferioare la cei cu diplegie spastică) [10].

#### 1.2. OSTEOGENEZA

##### 1.2.1. Definiții

În anul 1996, Roșca S. și Roșca G. defineau osteogeneza ca fiind “totalitatea proceselor osteoformatoare și osteodistructoare, care concură în final la formarea osului ca organ” [87].

##### 1.2.3. Tulburări ale procesului de osteogeneză

- *Osteogeneza imperfecta* este considerată o afecțiune genetică, generalizată, care afectează țesutul conjunctiv, caracterizându-se prin osteoporoză [98], deformare [99] și fragilitate, osoase [99,100].



▪ *Osteoporoza idiopatică juvenilă* este considerată o formă rară de osteoporoză la copii, având ca particularitate prezența fracturilor la nivelul metafizelor osoase și vertebrelor [104]; are etiologie necunoscută, debutează înainte de pubertate și se remite spontan odată cu avansarea în pubertate [105].

### 1. 3. OSTEOPOROZA

#### 1.3.2. Definiții

Etimologia cuvântului osteoporoză, însemnând “oase poroase”, provine din limba greacă [107].

Diverși autori definesc osteoporoza ca fiind o boală osoasă sistemică în care masa osoasă este diminuată, microarhitectura țesutului osos este deteriorată și prin urmare crește fragilitatea osoasă ce are ca rezultat riscul de apariție a fracturilor [111,112,113,114].

#### 1.3.6. Diagnostic

Pentru obținerea diagnosticului se evaluează clinic pacientul, evaluare care ar trebui să includă și un istoric detaliat de fracturi, respectiv de căderi anterioare [131].

Stabilirea diagnosticului de osteoporoză se realizează și pe baza determinărilor densității osoase prin diferite tehnici disponibile, cum ar fi [109]: “Single X-Ray Absorptiometry, DXA, CT cantitativ, ultrasonografie cantitativă”.

Mai rar, se poate realiza biopsia osoasă pentru a stabili gradul de mineralizare și microarhitectura osului [134].

Pe radiografia osoasă primele modificări evidente apar după câțiva ani de la debutul fenomenului, anume după pierderea a 30-50% din osul cortical [118].

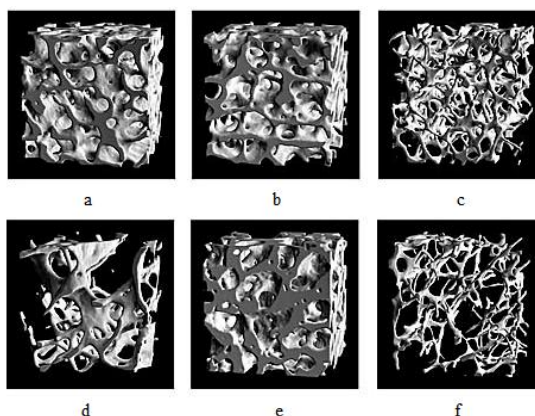


Fig. 1.4. Imagini tridimensionale micro-tomografice reprezentând arhitectura osoasă a unor biopsii osoase trabeculare provenite din diferite locuri anatomice ale unui bărbat *normal* în vârstă de 37 de ani (a. os iliac, b. cap femural, c. coloană vertebrală lombară) și ale unui bărbat cu *osteoporoză* în vârstă de 84 de ani (d. creastă iliacă, e. cap femural, f. coloană vertebrală lombară) [133]

Imaginile și explicațiile acestora sunt utilizate cu acordul Domnului Profesor Ralph Müller, PhD, Department of Bioengineering, Imperial College London, Royal School of Mines, UK; ETH Zurich, Institute for Biomechanics, <http://www.bone.ethz.ch>.

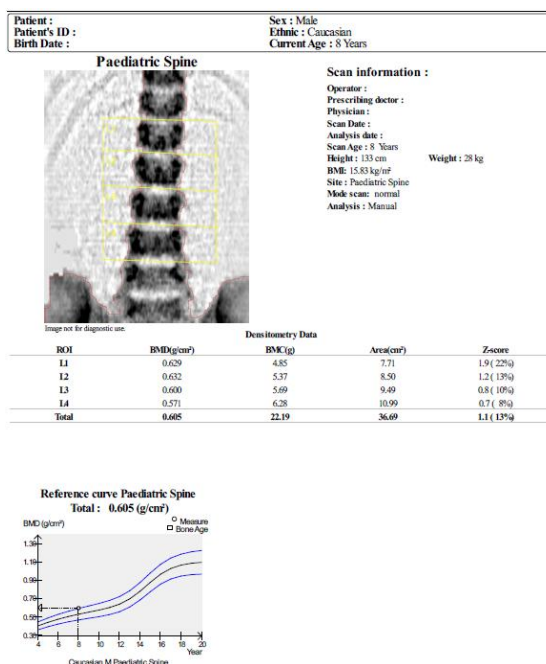


Fig. 1.5. Imagine DXA coloană vertebrală lombară

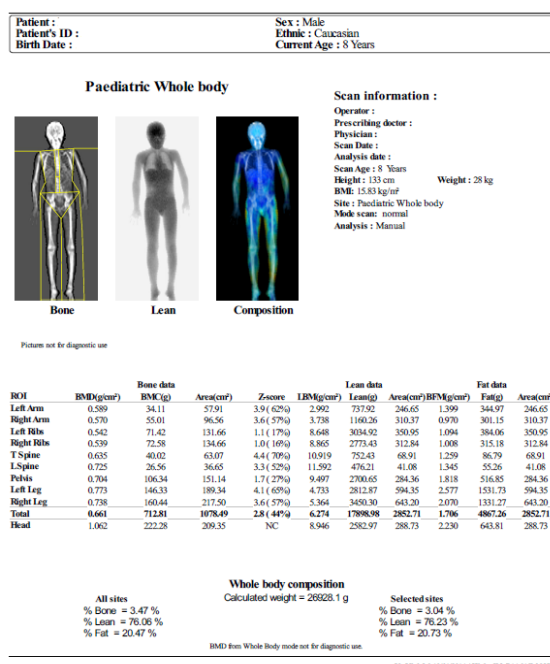


Fig. 1.6. Imagine DXA de întreg corpul

Pacient de sex masculin, în vârstă 8 ani,  
Diagnostic: PC Hemipareză spastică stângă, deplasabil.

Imagini din arhiva Compartimentului Osteodensitometrie, utilizate cu acordul Comisiei de Etică a Centrului Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu”.

De asemenea se pot efectua și analize de laborator: 25-OH vitamina D [119,137], PTH [119,137], TSH [35,137], FT 4, beta crosslaps, osteocalcin – valori serice, fosfaturia.

## 1.4. SCOLIOZA

### 1.4.3. Definiții ale scoliozei

Orice curbură mai mare sau egală cu 10 grade [166], cu sau fără rotație, reprezintă o scolioză importantă din punct de vedere medical [156,167].

Scolioza este în principal – ca aspect observabil – o încurbare laterală [168], fiind de fapt, o deformare a rahisului în cele trei planuri spațiale: frontal, sagital, orizontal, care apare și se dezvoltă în perioada copilăriei, a adolescenței sau la vârsta adultă [169], continuitatea osteo-ligamentară (pe toată lungimea sau pe un segment al coloanei vertebrale) nesuferind însă pierderi [170,171].

Convexitatea curburii dă denumirea direcției scoliozei [172,173].

#### 1.4.7. Diagnostic

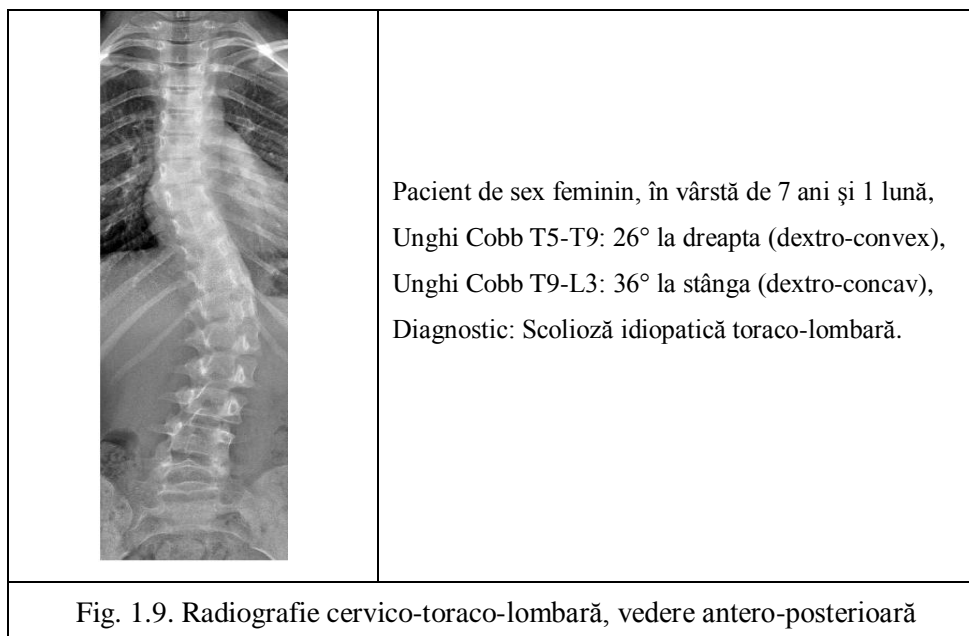
La examenului fizic, din ortostatism, copilului i se va cere să facă flexia anterioară a trunchiului, cu genunchii dreți și brațele atârdate, pentru a se observa dacă există asimetrie la nivelul cutiei toracice [190].

Folosind *scoliometrul* se măsoară gradul de scolioză [192].

Cu ajutorul testului *firului de plumb* (firul fiind așezat la nivelul vertebrei cervicale 7) se vizualizează dacă coloana vertebrală este dreaptă; în scolioză firul de plumb va cădea la dreapta sau la stânga coloanei vertebrale (se măsoară distanța de la șanțul interfesier la fir [163]), în loc de spațiul interfesier [163]. Se mai poate folosi raster-sterografia (realizată, spre exemplu, cu aparatul *DIERS formetric 4D*, din dotarea Centrului Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu”) – mai ales pentru probleme de diagnostic sau/ și cercetare – instrument de topografiere a suprafeței: aparat care analizează tridimensional (fără contact și radiații) deformările posturii trunchiului și coloanei vertebrale [193] cât și poziția pelvisului [194].

Examenul neurologic evaluează dacă pacientul prezintă reflexe anormale, slăbiciune musculară sau paretezii [190].

Cu ajutorul radiografiei antero-posterioare se poate confirma diagnosticul de scolioză și severitatea curburii spinale [190], se determină poziția și direcția curburii(lor) scoliotice [186].



Imagine din arhiva Compartimentului Imagistică Medicală, utilizată cu acordul Comisiei de Etică a Centrului Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu”.

Se pot recomanda și teste de imagistică, cum ar fi RMN în cazul anomaliilor vertebrale, CT pentru investigarea anomaliilor viscerale conexe precum hipoplazia pulmonară, ecocardiografia în cazul pacienților cu scolioză congenitală sau cu debut precoce [195].

Determinarea gradului curburii se efectuează cu ajutorul metodei Cobb [196].

## **1.5. ASPECTE ALE CALITĂȚII VIEȚII ȘI STATUSULUI FAMILIAL LA COPII CU PARALIZIE CEREBRALĂ**

### **1.5.4. Impactul dizabilității – aspecte generale și specifice – asupra copilului și familiei acestuia**

Calitatea vieții părinților care au copii cu PC este mult inferioară comparativ cu a părinților care au copii sănătoși, conform unui studiu realizat de Okurowska-Zawada și colaboratorii, în anul 2011 [220].

Există studii care arată că în familiile cu copii cu dizabilități, nu doar copii sunt afectați, ci și aparținătorii acestora sunt predispuși la o sănătate fizică șubredă (dureri de spate, ulcer gastroduodenal, migrene, etc.) datorită problemelor copiilor [226].

Creșterea independenței funcționale și a calității vieții, starea de echilibru (fizică și emoțională), integrarea în societate pot fi rezultate inclusiv ale nivelului activității fizice desfășurate de copiii cu dizabilități [227].

Integrarea în viața comunității (Morcov CG și colaboratorii, 2017) rămâne un obiectiv permanent al familiilor cu copii cu PC care odată satisfăcut contribuie la creșterea calității vieții acestora [230].

## **Capitolul 2**

### **INSTRUMENTE DE EVALUARE CLINICO-FUNCȚIONALĂ ȘI INVESTIGAȚII PARACLINICE ADECVATE DOMENIILOR DE PATOLOGIE ABORDATE ÎN PARTEA SPECIALĂ A TEZEI DE DOCTORAT**

#### **2.1. Parametri de evaluare clinico-funcțională: FIM, VAS, QoL, (percentile) IMC, clasificarea stadială pubertară după Tanner**

Obiectivarea statusului clinic/ (dis)funcțional în cadrul cercetării s-a realizat utilizând:

- scala Functional Independence Measure (FIM);
- scala analogă vizuală (Visual Analogue Scale – VAS);
- scala de evaluare a calității vieții (QoL, Quality of Life, Flanagan SF, cu 16 itemi);
- (percentile) IMC (indice de masă corporală);
- clasificarea stadială pubertară după Tanner.

## **2.2. Investigații paraclinice**

### **2.2.1. Probe de laborator**

#### **2.2.1.1. Dozare din sânge a: TSH, FT 4, PTH, 25-OH vitamina D, beta crosslaps, osteocalcin**

Markerii umorali cei mai legați – direct sau indirect – de metabolismul osos sunt importanți în studiul turnover-ului acestui țesut, inclusiv în condiții patologice și pot fi utili în urmărirea pacienților pe perioada tratamentului antiosteoporotic, pentru evaluarea complianței, evoluției și a elementelor de prognostic. O explorare în acest sens, considerăm, deopotrivă: relativ exhaustivă, contributivă/ de sondare la nivel fenomenologic intim și modernă, o constituie dozarea din sânge a: TSH, FT 4, PTH, 25-OH vitamina D, beta crosslaps, osteocalcin.

#### **2.2.1.2. Dozare din urină a calciului și fosforului**

A fost realizată, totodată și dozarea, din urina pe 24 h, a calciului și a fosforului.

În cadrul cercetării, inițial printre investigații a fost inclusă și măsurarea *hidroxiprolinei urinare* dar s-a efectuat doar la 7 pacienți din cauza unor motive obiective:

- analiza nu se putea realiza în România (transportul în Germania, însemna inclusiv un timp îndelungat – cu riscuri și costuri aferente mari – pentru primirea rezultatelor);

- pacienții, cu 48 de ore înainte de testare, trebuiau să urmeze un regim nutrițional prin care să evite ingestia de alimente bogate în collagen (carne, pește, iaurt, sosuri, unele deserturi, etc.) și să nu folosească medicamente care conțin aspirină [231], însă în realitate aceste cerințe nu se respectau de către copiii/ aparținători.

#### **2.2.2. Explorări imagistice – Osteodensitometria (DXA)**

DXA este metoda de evaluare a densității minerale osoase și a conținutului mineral osos [136].

La copii, unii autori [277] recomandă efectuarea DXA a întregului corp fără cap și a coloanei vertebrale lombare antero-posterioare.

Doar măsurătorile DXA nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de osteoporoză *la copil*, de aceea se folosește [136,137] scorul  $Z \leq - 2$  (sau  $Z < - 2$  după alți autori [116]) care se calculează raportat la vârsta, sexul și mărimea corpului, la care se adaugă istoricul fracturilor semnificative clinic – dacă există [116,137].

## II. CONTRIBUȚII PERSONALE

### Capitolul 3

#### IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Am ales ca temă de cercetare explorarea posibilității existenței unor interrelații între starea unor componente ale biologiei osoase și statusul neuropsihomotor – (dis)funcțional la copii cu PC, considerând că aceasta este o suferință invalidantă care, pe lângă afectarea mișcării și posturii, determină limitarea activității (având totodată impact atât asupra copilului cât și asupra familiei acestuia). De cele mai multe ori această dizabilitate neuropsihomotorie se însoțește de afectări în plan senzorio-perceptiv, de tulburări de comunicare, cognitive și de comportament, ceea ce face ca PC să fie o boală complexă, reflectată la nivel bio-psiho-social.

De aceea, scopul acestei cercetări este de a stabili, dacă există, interrelații între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional la copii cu PC, de a aduce un plus de cunoaștere în diagnosticarea osteoporozei sau/ și a factorilor care ar putea contribui la apariția sa, la copii cu PC, prin utilizarea unor mijloace moderne de investigare, cunoaștere care ulterior ar putea înlesni identificarea unor modalități practice, adecvate, de profilaxie, precum și la îmbunătățirea posibilităților terapeutico-recuperatorii complexe, aferente: medicamentoase, fizical-kinetologice și psiho-sociale.

Prin urmare, am încercat să obiectivez dacă se pot stabili interrelații între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional la copii cu PC.

Astfel de interrelații ar putea deveni precursorale găsirii unor mijloace practice, aplicate în diferitele tipuri de terapii/ recuperare, din PC.

*Obiectivul general* al acestei cercetări îl reprezintă realizarea unui studiu comparativ între două grupuri/ loturi de studiu – copii cu PC (PC D și PC ND) – și un grup/ lot martor – copii cu scolioză (întrucât am presupus că astfel de pacienți nu prezintă modificări ale funcționalității privind ambulația, cogniția și metabolismul osos) – pentru a putea inclusiv cunoscute, dacă vor fi obiectivabile, interrelații între statusul scheletal și cel (dis)funcțional.

Pentru atingerea obiectivului general, am urmărit o serie de *obiective specifice*:

- obținerea de aprobări de la Comisia de Etică și de la Managerul Centrului Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu”, București în vederea derulării cercetării;
- realizarea și completarea, de către toți cei incluși în această cercetare științifică, a Consimțământului informat al pacientului;
- utilizarea de scale standardizate pentru evaluarea clinico-funcțională a pacienților;
- recoltarea de probe biologice pentru analize de laborator specifice (din sânge și urină);

- explorări osteodensitometrice;
- interpretarea și coroborarea tuturor rezultatelor determinărilor – clinico-funcționale și paraclinice – efectuate.

## **Capitolul 4**

### **METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII**

Cercetarea personală realizată în această Teză de Doctorat este constituită dintr-un Studiu pilot conex și trei Studii:

- *Studiul pilot conex*, intitulat “Cercetări privind afectări de tip osteoporotic la copii cu patologie neuropsihomotorie (paralizii cerebrale)” care a beneficiat de participarea la proiectul POSDRU/187/1.5/S/155631;

- *Studiul I (preliminar)*, intitulat “Date noi – bazate inclusiv pe parametri biologici suplimentari, moderni – privind posibile relații între statusul metabolic osos și afectări funcționale la copii cu paralizii cerebrale”;

- *Studiul II*, “Date actualizate pe loturi sporite numeric privind interrelații între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional la copii cu paralizii cerebrale” – rezultate de etapă;

- *Studiul III*, “Date finale (augmentare suplimentară numerică a loturilor de pacienți studiate, cu adăugarea instrumentului de evaluare paraclinică imagistică – DXA – precum și a clasificării stadiale pubertare după Tanner) privind interrelații între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional la copii cu paralizii cerebrale”.

#### **4.1. Material și metode de cercetare**

Cercetarea s-a derulat pe o perioadă de aproximativ patru ani, între 2014-2018 în cadrul Centrului Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu”, București, pe trei grupuri țintă: două care includ pacienți cu PC (PC D și PC ND) și unul cuprinzând pacienți cu scolioză (grup martor), toate fiind evaluate clinico-funcțional și paraclinic (analize medicale de laborator și – doar o parte dintre pacienți – osteodensitometric).

Studiul pilot conex a fost realizat cu 24 pacienți având vârste cuprinse între 5-11 ani (60-132 luni), Studiile I și II au inclus 34, respectiv 90 de pacienți, cu vârste cuprinse între 4-11 ani (48-132 luni) iar Studiul III s-a derulat, prin lărgirea loturilor din Studiul II la 150 de pacienți, cu vârste cuprinse între 4-11 ani.

Selecția pacienților s-a realizat ținând cont de următoarele *criterii de includere* în studiu:

- afecțiunea (PC, scolioze);
- vârsta (5-11 ani pentru Studiul pilot conex și respectiv, 4-11 ani, pentru Studiile I, II și III);

- acordul scris obținut din partea părinților/ reprezentanților legali pentru derularea studiului, prin Consimțământ informat;
- copii care nu se află la pubertate (Studiul III).

*Criterii de excludere:*

- cultura alimentară deficitară și semnificativ deviată de la principiile alimentare de tip occidental;
- copii malnutriți;
- pacienți aflați la pubertate (Studiul III);
- cei care primeau medicație biotrofică cu tropism osos sau/ și anticonvulsivantă (Studiul III).

Pot fi considerate *criterii adiționale de excludere* sau factori limitativi pentru studiu:

- refuzul părinților/ reprezentanților legali de participare la studiu (aproximativ 23% pentru Studiu pilot conex, aproximativ 40% pentru Studiul I, aproximativ 36% pentru Studiul II, respectiv – aproximativ 34% pentru Studiul III);
- dificultăți de recoltare a urinei/24 h;
- participare anterioară în cadrul Studiului pilot conex (deși Studiu I se realiza cu investigații suplimentare, părinții/ reprezentanții legali au refuzat participarea copiilor la acest studiu motivând participarea anterioară);
- pentru investigația cu DXA: teama părinților/ reprezentanților legali ai pacienților de iradierea cu raze X, dificultăți de poziționare (din cauza tulburărilor de mișcare – incapacitatea pacientului de a sta într-o anumită poziție), capacitate cognitivă și deci, cooperare scăzută.

Pentru *analiza statistică* a datelor au fost utilizate următoarele teste și metode [232,233,234,235,236,237]: testul Kruskal-Wallis, în particular testul Mann-Whitney (U), testul medianelor, testul Kolmogorov-Smirnov, metoda ANOVA, completată cu testul LSD al lui Fisher, testul de omogenitate (Levene), testul Z al proporțiilor, testul t.



**Capitolul 8**  
**STUDIUL III:**  
**DATE FINALE**

**(augmentare suplimentară numerică a loturilor de pacienți studiate, cu  
adăugarea instrumentului de evaluare paraclinică imagistică – DXA –  
precum și a clasificării stadiale pubertare după Tanner)**

**PRIVIND INTERRELAȚII ÎNTRE AFECTĂRI  
NEUROPSIHOMOTORII, STATUSUL SCHELETAL ȘI CEL  
(DIS)FUNCȚIONAL LA COPII CU PARALIZII CEREBRALE**

**8.1. Introducere**

Utilizarea parametrilor clinici și biologici, de profil, suplimentari și analiza unui număr total mai mare de pacienți [față de *Studiul pilot conex*, *Studiul I (preliminar)*, *Studiul II* – rezultate de etapă] considerăm că ne permite realizarea de prelucrări matematice cu mai multă putere statistică și rezultate și concluzii mai relevante pentru întregul demers al cercetărilor privind interrelații între afectări neuropsihomotorii, statusul scheletal și cel (dis)funcțional, la copii cu PC.

**8.2. Material și metodă**

Studiul s-a derulat, după excluderea cazurilor (în total 23) de pacienți pubertari, a celor care au primit medicație biotrofică sau/ și anticonvulsivantă, cu un număr de 127 pacienți împărțiți în 3 grupuri, cu vârste cuprinse între 4-11 ani (48-132 luni), astfel:

- 42 pacienți cu PC D;
- 45 pacienți cu PC ND;
- 40 pacienți cu scolioză – grup/ lot martor.

Din totalul celor 127 pacienți, 79 au fost investigați cu ajutorul osteodensitometriei (DXA):

- 29 pacienți cu PC D;
- 32 pacienți cu PC ND;
- 18 pacienți cu scolioză – grup/ lot martor.

Pentru analiza și interpretarea datelor culese de la pacienții grupurilor de studiu (PC D, PC ND) și a grupului martor (scolioză), am folosit prelucrarea statistică cu ajutorul softului SPSS v. 24 (accesat la 02.04.2018) și Microsoft Excel 2007.

**8.3. Rezultate și comentarii**

Începem prin a prezenta principalele date demografice.

În grupul de studiu (PC D și PC ND), cei mai mulți dintre pacienți sunt băieți 53 (61%) față de fete 34 (39%), conform Fig. 8.4:

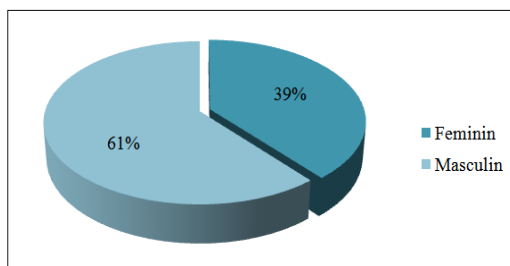


Fig. 8.4. Distribuția pacienților grupului de studiu, după sex

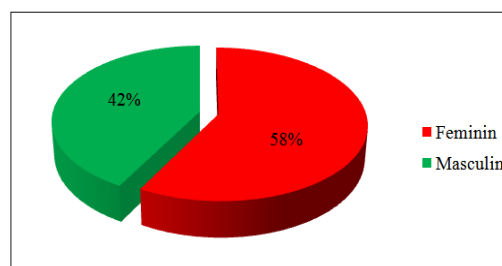


Fig. 8.5. Distribuția pacienților grupului martor, după sex

Fig. 8.5 prezintă distribuția pacienților grupului martor (scolioze), după sex și se observă că există mai multe fete 23 (58%) comparativ cu numărul băieților 17 (42%).

Distribuția pacienților din grupul de studiu (PC D și PC ND), după mediul de proveniență, este prezentată în Fig. 8.6 și ne arată că au participat din mediul rural 48 de pacienți (55%) față de 39 de pacienți din mediul urban (45%):

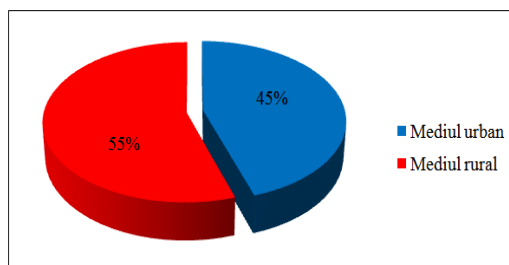


Fig. 8.6. Distribuția pacienților din grupul de studiu, după mediul de proveniență

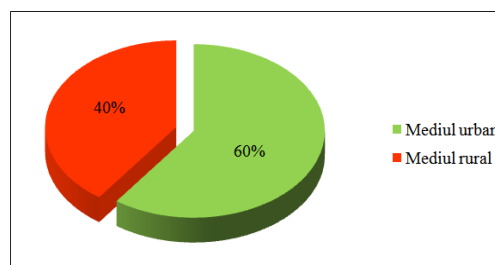


Fig. 8.7. Distribuția pacienților din grupul martor, după mediul de proveniență

Distribuția pacienților din grupul martor (scolioze), după mediul de proveniență arată că cei mai mulți pacienți provin din mediul urban 24 (60%), față de 16 (40%) din mediul rural, conform Fig. 8.7.

După forma PC, pacienții grupului de studiu pot fi împărțiți ca în figura de mai jos [cei mai mulți pacienți incluși au PC forma dipareză (26,43%) iar cei mai puțini sunt pacienții cu PC forma diskinetică (2,29%)]:

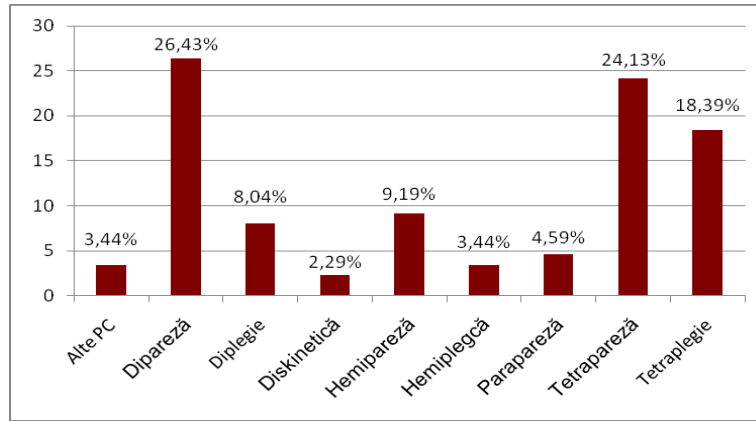


Fig. 8.8. Distribuția pacienților din grupul de studiu, după forma PC

În Fig. 8.9 se observă că la pacienții din grupul de studiu (PC D și PC ND) media de vârstă mai mare (7 ani) este reprezentată de sexul masculin, în timp ce sexul feminin are o medie de vârstă mai mică (6,6 ani):

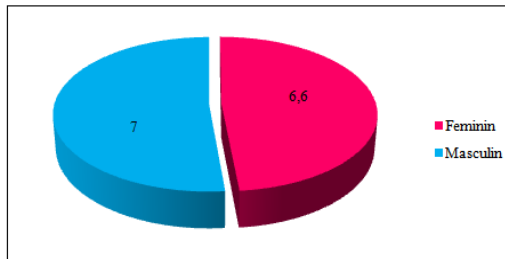


Fig. 8.9. Distribuția pacienților din grupul de studiu, după media vârstei

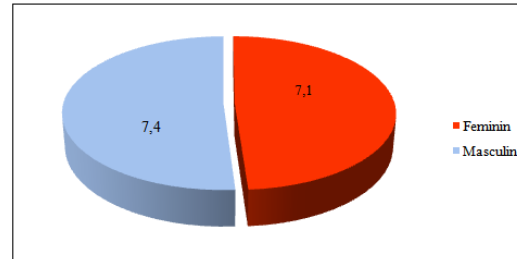


Fig. 8.10. Distribuția pacienților din grupul martor, după media vârstei

Distribuția pacienților grupului martor (scolioze) arată că media vârstei este apropiată pentru cele două sexe: sexul masculin (7,4 ani) respectiv sexul feminin (7,1 ani).

La realizarea celor patru studii am întâmpinat refuzul a aproximativ: 23% dintre părinți/reprezentanți legali ai pacienților pentru participarea la Studiul pilot conex, 40% pentru Studiul I, 36% pentru Studiul II și 34% pentru Studiul III – refuzuri reprezentate grafic mai jos:

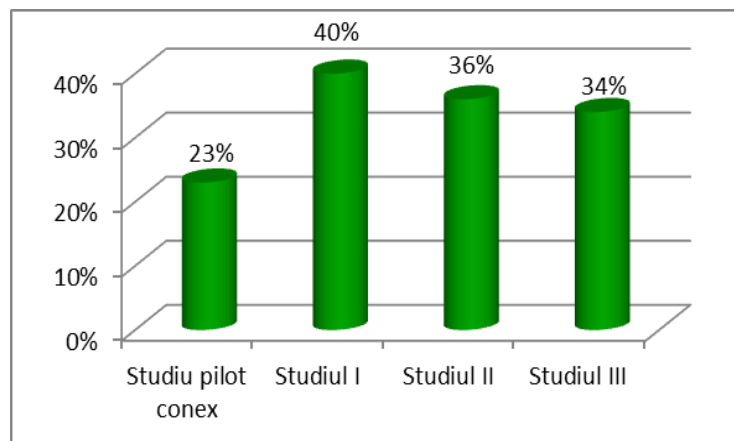


Fig. 8.11. Distribuția pe procente a refuzului de participare la studii

A. Analizăm scorurile **FIM** ale pacienților, pe grupuri.

Diagrama următoare scoate în evidență faptul că medianele grupurilor diferă clar între ele:

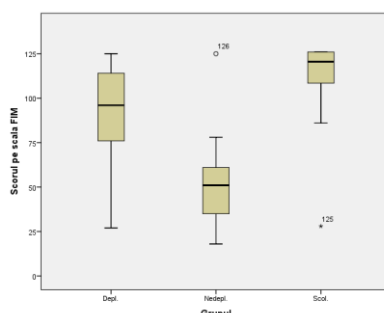


Fig. 8.13. Diagramă care evidențiază diferențele între medianele grupurilor pentru FIM

Testul medianelor produce următorul rezultat:

Tabel 8.2. Calculul valorii P utilizând testul medianelor

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of Scorul pe scala FIM dependent- are the same across categories of Samples Mobilitate.	Median Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

adică atașează o valoare  $P < 0,001$  afirmației “medianele grupurilor diferă între ele”, indicând acceptarea ei.

În situația cea mai bună se află grupul “Scolioză”, urmat de grupul “Deplasabili” (ceea ce era de așteptat).

Pentru a evalua dacă există diferențe semnificative statistic între grupuri, vom folosi testul Mann-Whitney (care este o particularizare a testului Kruskal-Wallis, aplicabil în cazul a doar două grupuri).

Mai întâi, comparăm grupul “Scolioză” cu grupul “Deplasabili”.

Tabel 8.3. Calculul valorii P utilizând testul Mann-Whitney

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Scorul pe scala FIM is the same across categories of Samples of Mobilitate.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Testul indică respingerea ipotezei nule “distribuțiile celor două grupuri coincid” iar valoarea  $P < 0,001$  ne permite să afirmăm că “grupul Scolioză are situația mai bună decât grupul

Deplasabililor” este înalt semnificativă statistic.

Același tip de rezultate se obține și dacă comparăm grupul “Deplasabili” cu grupul “Nedeplasabili”.

B. Analizăm punctajele **QoL** ale pacienților, pe grupuri.

Diagrama următoare scoate în evidență faptul că medianele grupurilor par a diferi clar între ele:

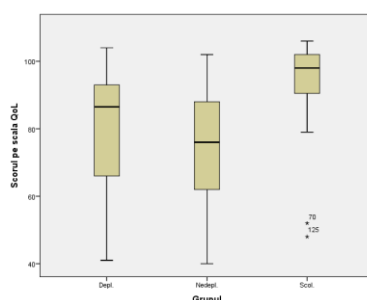


Fig. 8.15. Diagramă care evidențiază faptul că medianele grupurilor par a diferi clar între ele pentru QoL

De fapt, testul medianei confirmă aceasta, conform tabelului următor:

Tabel 8.5. Calculul valorii P utilizând testul medianei

<b>Hypothesis Test Summary</b>				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of Scorul pe scală independent-QoL are the same across categories of Mobilitate.	Samples Median Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Ținând seama de cele de mai sus, putem aprecia că afirmația “grupurile diferă între ele” este înalt semnificativă statistic. Iar aparent, în situația cea mai bună se află grupul “Scolioză”, urmat de grupul “Deplasabili” (ceea ce este de așteptat).

### C. Categoriile (percentile) IMC.

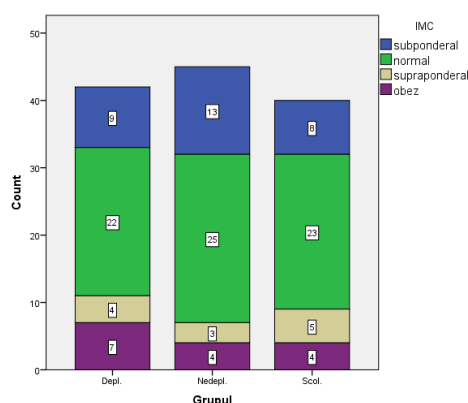


Fig. 8.17. Diagramă care prezintă distribuția valorilor (percentile) IMC din cele 3 grupuri de pacienți

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, nu sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți normoponderali (valori P = 0,38, 0,32 respectiv 0,43). Deci, concluzia separării grupului “Scolioză” de celelalte nu se susține inechivoc.

### D. Analizăm valorile TSH din ser obținute de la pacienți, pe grupuri.

Ținând seama de plajele de valori normale, diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după valorile TSH.

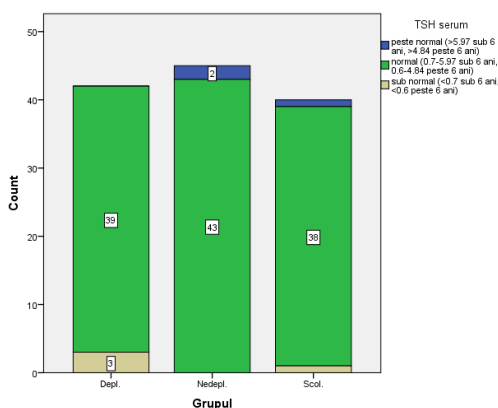


Fig. 8.18. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după valorile TSH

Se observă că, în toate grupurile, marea majoritate a pacienților au valori normale.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, nu sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale TSH (valori P = 0,29, 0,34 respectiv 0,45).

Testul medianelor calculează o valoare P = 0,775 atașată afirmației: “medianele grupurilor diferă între ele”, conform tabelului următor:

Tabel 8.10. Calculul valorii P utilizând testul medianelor

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of TSH serum are the same across categories of Grupul.	Independent-Samples Median Test	.775	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Aceste valori P indică mai degrabă o coincidență a grupurilor. De asemenea, diagrama următoare scoate în evidență coincidența distribuțiilor pe grupuri:

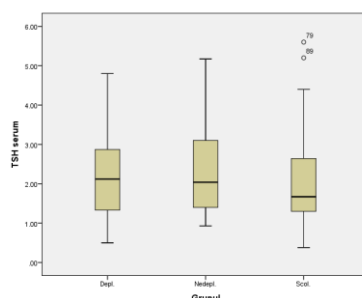


Fig. 8.20. Diagramă (box-plot) care evidențiază coincidența distribuțiilor

Ținând seama de cele de mai sus, putem aprecia că este credibilă afirmația “grupurile sunt similare (din punctul de vedere al valorilor TSH)” – concluzie ce este în concordanță cu nerelevanța acestei variabile TSH.

E. Analizăm valorile **FT 4** obținute de la pacienți, pe grupuri.

Diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după valorile FT 4.

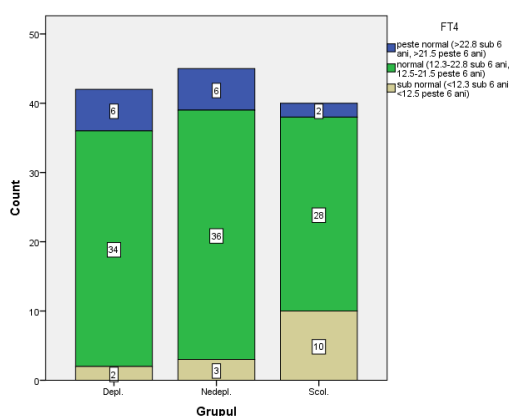


Fig. 8.21. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după valorile FT 4

Se observă că, în toate grupurile, majoritatea pacienților au valori FT 4 normale.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, nu sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale FT 4 (valori P = 0,46, 0,12 respectiv 0,14).

Pentru a compara statistic cele trei grupuri, vom aplica analiza varianței (metoda ANOVA); aceasta produce valoarea  $P < 0,001$  (vezi tabelul următor) asociată afirmației “mediile grupurilor diferă între ele”, ceea ce înseamnă că afirmația este (înalt) semnificativă statistic.

Tabel 8.12. Calculul valorii P folosind metoda ANOVA pentru cele 3 grupuri

ANOVA					
FT 4					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	217,112	2	108,556	8,892	<b>0,000</b>
Within Groups	1513,764	124	12,208		
Total	1730,876	126			

Testul Levene ne-excluzând egalitatea varianțelor grupurilor, analiza post-hoc efectuată prin metoda LSD indică faptul că grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili” au distribuții net diferite de grupul “Scolioză” (valori  $P < 0,001$ , respectiv = 0,002).

Diagrama următoare scoate în evidență această situație:

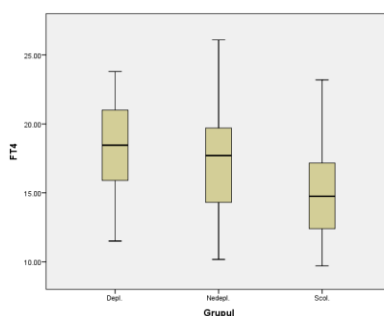


Fig. 8.23. Diagramă care evidențiază deosebirea între grupul „Scolioză” și celelalte grupuri “Deplasabili” și “Nedeplasabili”

Așadar, din punctul de vedere al valorilor FT 4, cele trei grupuri se separă (semnificativ) între ele, astfel:

Scolioză < Deplasabili, Nedeplasabili

dar fără a fi obiectivate diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale FT 4, între cele trei loturi. Deci, concluzia separării grupului “Scolioză” de celelalte nu se susține inechivoc.

F. Analizăm valorile **PTH** ale pacienților, pe grupuri.

Diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după valorile PTH:



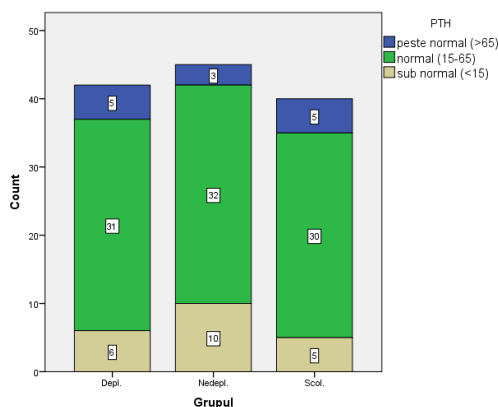


Fig. 8.24. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după valorile PTH

Se observă că în toate grupurile majoritatea pacienților au valori normale.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, nu sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale PTH (valori P = 0,39, 0,45 respectiv 0,34).

Utilizând testul medianelor, acesta atașează o valoare  $P < 0,001$  afirmației: “medianele valorilor PTH, pe grupuri, diferă între ele”, conform tabelului următor:

Tabel 8.15. Calculul valorii P utilizând testul medianelor pentru cele 3 grupuri

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of Scorul pe scala FIM independent are the same across categories of Grupul.	Median Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

ceea ce sugerează că distribuțiile grupurile sunt similare între ele, dar nu și medianele.

De asemenea, diagrama următoare scoate în evidență acest fapt:

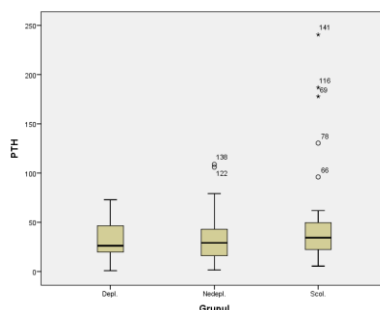


Fig. 8.27. Diagramă (box-plot) evidențind distribuțiile similare între grupuri (abstracție făcând de cele câteva “valori aberante”)

În concluzie, din punctul de vedere al valorilor PTH, cele trei grupuri nu diferă

(semnificativ) între ele.

G. Analizând valorile **25-OH vitaminei D**, diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri:

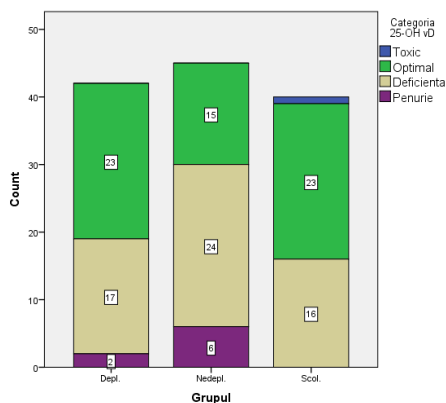


Fig. 8.28. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după 25-OH vitamina D

Se observă că în grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” majoritatea pacienților au nivel optim de 25-OH vitamina D iar în grupul “Nedeplasabili” majoritatea pacienților au nivel insuficient.

Iar tabelul următor arată că singurul caz cu nivel toxic a fost înregistrat în grupul “Scolioză”, în care grup nici un pacient nu a avut carență. În grupul “Nedeplasabili” s-au înregistrat cei mai mulți pacienți cu carență (75%), de asemenea cu nivel insuficient (42,1%).

Pacienții cu nivel optim (normal) de 25-OH vitamina D sunt mai puțini în grupul “Nedeplasabili” (24,6% din total), comparativ cu celelalte grupuri.

Tabel 8.16. Valori ale 25-OH vitamina D din cele 3 grupuri

Categoría 25-OH Vit. D * Grupul Crosstabulation		% within Categoría 25-OH Vit. D			
		Grupul Depl.	Grupul Nedepl.	Grupul Scol.	Total
Categoría 25-OH Vit. D	Carență	25,0%	<b>75,0%</b>	0	100,0%
	Nivel insuficient	29,8%	<b>42,1%</b>	28,1%	100,0%
	Nivel optim	37,7%	24,6%	37,7%	100,0%
	Toxicitate	0	0	<b>100,0%</b>	100,0%
Total		33,1%	35,4%	31,5%	100,0%

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți din grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili” având valori normale ale 25-OH vitaminei D (valoare P = 0,02) și din grupurile “Nedeplasabili” și “Scolioză” având valori normale ale 25-OH vitaminei D (valoare P = 0,01), situația fiind mai puțin bună în grupul “Nedeplasabili”. Cealaltă valoare P este de 0,60.

Testul medianelor atașează o valoare P = 0,057 afirmației “medianele grupurilor diferă între ele”, conform tabelului următor:

Tabel 8.18. Calculul valorii P utilizând testul medianelor

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of 25-OH vitamina D are the same across categories of Grupul.	Median Test	.057	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

ceea ce însă **nu confirmă** această afirmație.

Diagrama următoare prezintă grafic acest fapt.

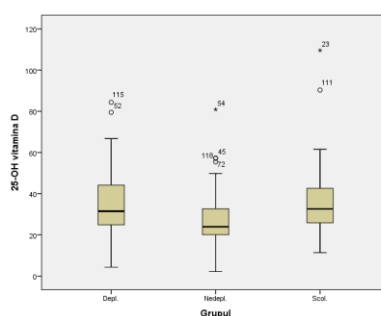


Fig. 8.30. Diagramă (box-plot) care evidențiază că distribuțiile grupurilor sunt aparent diferite

H. Analizăm valorile **beta crosslaps** ale pacienților, pe grupuri.

Investigarea beta crosslaps-ului la copii este, din păcate, puternic grevată de lipsa valorilor de referință specifice în România, deoarece până în prezent în literatura autohtonă de specialitate (precum și în Laboratoarele de Analize Medicale din țară) nu am găsit valori de referință pentru copii.

În baza de date a unui Laborator de Analize Medicale din străinătate, am găsit până la urmă *valori normale de referință pentru copii* (Associated Regional and University Pathologists – ARUP Laboratories) [270]:

Tabel 4.5. Valori normale de referință beta crosslaps [270] (la copii)

Vârsta	Valori (pg/mL)	
	Masculin	Feminin
6 luni-6 ani	500-1700	500-1800
7-9 ani	522-1682	566-1690
10-12 ani	553-2071	503-2077

Ținând seama de aceasta, diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după valorile beta crosslaps.

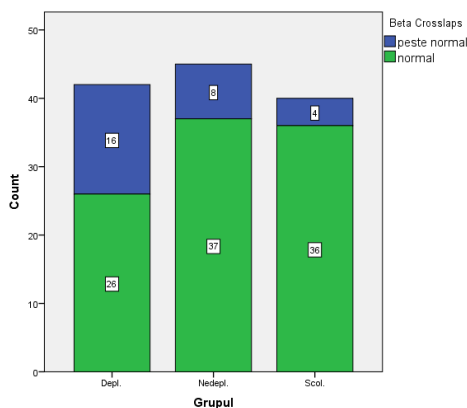


Fig. 8.31. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după valorile beta crosslaps

Se observă că, în toate grupurile, marea majoritate a pacienților au valori normale pentru beta crosslaps. Valorile normale se află în proporție maximă (37,4%) în grupul “Nedeplasabili” și în proporție minimă (26,3%) în grupul “Deplasabili”.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale beta crosslaps din grupurile “Deplasabili” – “Nedeplasabili” (valoare  $P = 0,017$ ), situația fiind mai bună pentru grupul “Nedeplasabili” și grupurile “Deplasabili” – “Scolioză”, situația fiind mai bună pentru grupul “Scolioză” (valoare  $P = 0,002$ ). A treia valoare  $P$  (între grupurile “Nedeplasabili” – “Scolioză”) este de 0,15.

Diagrama următoare scoate în evidență faptul că medianele grupurilor diferă aparent între ele:

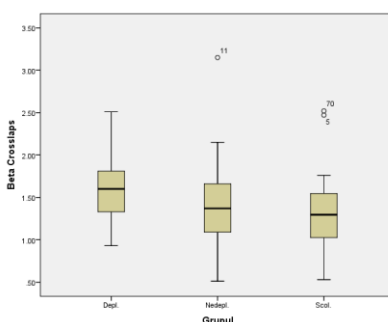


Fig. 8.33. Diagramă care evidențiază că medianele grupurilor diferă aparent între ele

Ținând seama de cele de mai sus, putem aprecia că afirmația “grupurile diferă între ele” este înalt semnificativă statistic. Mai precis, grupul “Deplasabili” diferă semnificativ de celelalte două, având situația cea mai puțin bună din punct de vedere bio-medical.

I. Analizăm valorile serice ale **osteocalcinului** ale pacienților, pe grupuri.

Și investigarea osteocalcin-ului la copii este puternic grevată de lipsa valorilor de referință

specifice în România, deoarece până în prezent în literatura autohtonă de specialitate (precum și în Laboratoarele de Analize Medicale din țară) nu am găsit valori de referință pentru copii.

În baza de date a unui Laborator de Analize Medicale din străinătate, am găsit până la urmă *valori normale de referință pentru copii* (Associated Regional and University Pathologists – ARUP Laboratories) [270]:

Tabel 4.6. Valori normale de referință osteocalcin [270] (la copii)

Vârsta	Valori (ng/mL)	
	Masculin	Feminin
6 luni-6 ani	39-121	44-130
7-9 ani	66-182	73-206
10-12 ani	85-232	77-262

Ținând seama de aceasta, diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după categoriile valorilor osteocalcinului.

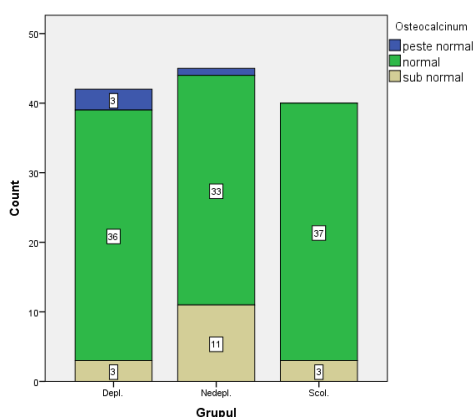


Fig. 8.34. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după valorile osteocalcinului

Se observă că, în toate grupurile, marea majoritate a pacienților au valori normale ale osteocalcinului.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează o diferență statistic semnificativă între proporțiile de pacienți având valori normale ale osteocalcinului corespunzătoare grupurilor “Nedeplasabili” și “Scolioză” (valoare P = 0,01), grupul “Scolioză” având situația mai bună din punct de vedere bio-medical.

Celelalte valori P sunt 0,08, respectiv 0,16.

Diagrama următoare scoate în evidență faptul că medianele grupurilor “Deplasabili”, cât și grupul “Scolioză”, diferă clar de mediana grupului “Nedeplasabili” (dar nu putem distinge clar între medianele grupurilor “Deplasabili” și “Scolioză”):

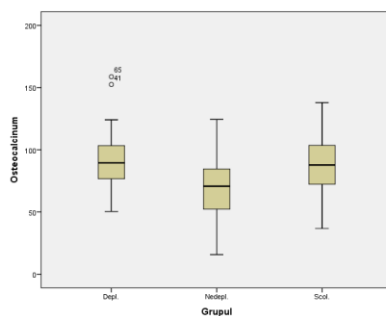


Fig. 8.36. Diagramă care evidențiază diferențele medianelor grupurilor

Ținând seama de toate cele de mai sus, putem aprecia că afirmația “grupurile diferă între ele” este înalt semnificativă statistic. Iar aparent, grupul “Nedepasabili” diferă de celelalte.

Așadar, din punctul de vedere al valorilor osteocalcinului, cele trei grupuri se separă între ele astfel:

Depasabili, Scolioză > Nedepasabili

fiind obiectivate diferențe statistic semnificative și între proporțiile de pacienți având valori normale ale osteocalcinului, pentru grupurile “Nedepasabili” și “Scolioză”, grupul ”Scolioză” având situația mai bună din punct de vedere bio-medical.

J. Analizăm valorile **calciului urinar** ale pacienților, pe grupuri.

Diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după categoriile de valori ale CaU:

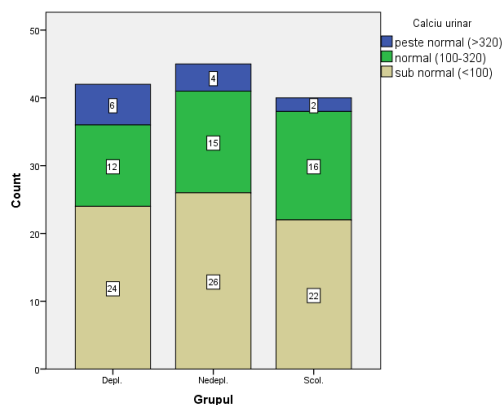


Fig. 8.37. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după valorile CaU

Se observă că în toate cele trei grupuri, majoritatea pacienților au valori sub normale.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, nu sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale CaU (valori P = 0,32, 0,14 respectiv 0,26).

K. Analizăm valorile **fosforului urinar** ale pacienților, pe grupuri.

Diagrama următoare prezintă distribuția pacienților din cele trei grupuri după categoriile de valori ale PhU:

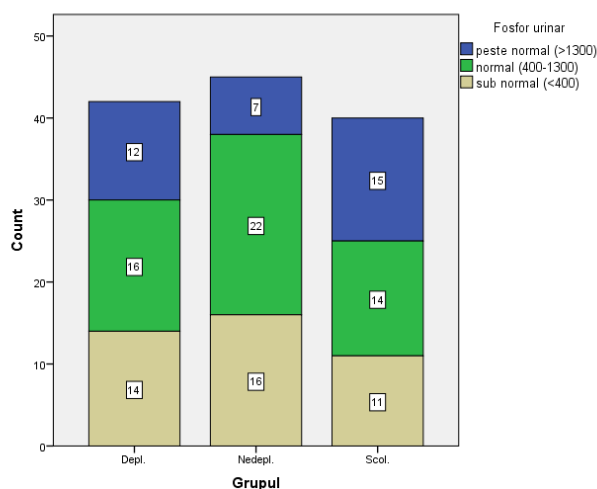


Fig. 8.40. Diagramă care prezintă distribuția pacienților din cele 3 grupuri după categoriile de valori PhU

Se observă că în toate grupurile valorile normale constituie doar o majoritate relativă a pacienților.

Testul Z al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, nu sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale PhU (valori P = 0,16, 0,39 respectiv 0,10).

Diagrama următoare scoate în evidență faptul că aparent mediana grupului “Scolioză” este mai ridicată decât medianele celorlalte grupuri:

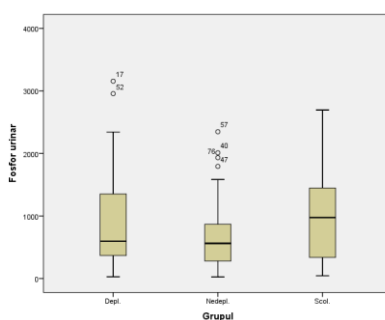


Fig. 8.42. Diagramă box-plot care evidențiază că aparent mediana grupului “Scolioză” este mai ridicată decât medianele celorlalte grupuri

L. Analizăm valorile **DXA coloană vertebrală lombară** ale pacienților, pe grupuri.

Pentru datele existente, histogramele sunt următoarele:

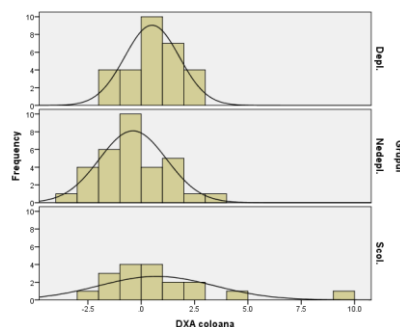


Fig. 8.43. Histogramele scorurilor Z DXA coloană vertebrală lombară, pe grupuri

Se observă, în figura de mai sus, în primul rând faptul că scorurile Z ale pacienților nedeplasabili sunt aparent mai mici decât a celor din celelalte grupuri iar pe de altă parte se observă aparent abateri ușoare de la normalitate, în special în grupul “Scolioză”. Dar, de fapt, testul Kolmogorov-Smirnov de normalitate produce o valoare  $P = 0,02$  pentru grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili”, și  $P = 0,075$  pentru grupul “Scolioză”, indicând normalitatea pentru toate grupurile.

Pentru a evalua dacă există diferențe semnificative statistic între grupuri, mai întâi comparăm grupul “Deplasabili” cu grupul “Nedeplasabili”. Dat fiind că pentru aceste grupuri normalitatea datelor nu este încălcată, putem folosi pentru comparație testul t, care folosește compararea mediilor de grup.

Tabel 8.37. Compararea mediilor de grup utilizând testul t, între grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili”

	Grupul	Group Statistics			
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DXA coloană vertebrală lombară	Depl.	29	<b>0,507</b>	1,2792	0,2375
	Nedepl.	32	<b>-0,459</b>	1,5764	0,2787

Mediile diferă clar (0,507 pentru grupul “Deplasabili”, -0,459 pentru grupul “Nedeplasabili”) iar testul atașează valoarea  $P = 0,018$  afirmației “mediile acestor grupuri diferă între ele”, confirmând-o. Deci grupul “Deplasabili” este avantajat în raport cu grupul “Nedeplasabili”.

Comparăm acum grupul “Deplasabili” cu grupul “Scolioză”. Vom folosi pentru comparație același test t.

Tabel 8.38. Compararea mediilor de grup utilizând testul t, între grupurile “Deplasabili” și “Scolioză”

	Grupul	Group Statistics			
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DXA coloană vertebrală lombară	Depl.	29	<b>0,507</b>	1,2792	0,2375
	Scol.	18	<b>0,722</b>	2,6989	0,6361

Mediile diferă ușor (0,507 pentru grupul “Deplasabili”, 0,722 pentru grupul “Scolioză”), dar



testul atașează valoarea  $P = 0,713$  afirmației “mediile acestor grupuri diferă între ele”, neconfirmând-o (indicând mai degrabă spre egalitatea lor!).

Comparăm acum grupul “Nedeplasabili” cu grupul “Scolioză”. Vom folosi pentru comparație același test t.

Tabel 8.39. Compararea mediilor de grup utilizând testul t, între grupurile “Nedeplasabili” și “Scolioză”

DXA coloană vertebrală	Grupul	Group Statistics			
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
	Nedepl.	32	<b>-0,459</b>	1,5764	0,2787
	Scol.	18	<b>0,722</b>	2,6989	0,6361

Mediile diferă net (-0,459 pentru grupul “Nedeplasabili”, 0,722 pentru grupul “Scolioză”), dar testul t atașează valoarea  $P = 0,072$  afirmației “mediile acestor grupuri diferă între ele”, insuficient de mică pentru a o confirma!

Aparent valorile medii arată o favorizare a “Scoliozei” față de celelalte, apoi o favorizare a “Deplasabililor” față de “Nedeplasabili”.

Așadar, din punctul de vedere al valorilor DXA coloană vertebrală lombară, nu putem afirma decât că grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili” diferă semnificativ între ele ( $P = 0,018$  dată de testul t), grupurile “Nedeplasabili” și “Scolioză” diferă semnificativ între ele ( $P = 0,072$  dată de testul t); grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” nu pot fi comparate ( $P = 0,713$ ; nu există suficiente date pentru a afirma că Deplasabili > Scolioză, dar nici că Deplasabili < Scolioză).

M. Analizăm valorile **DXA de întreg corpul** ale pacienților, pe grupuri.

Pentru datele existente, histogramele sunt următoarele:

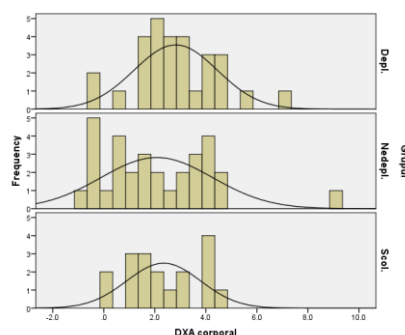


Fig. 8.45. Histogramele valorilor DXA de întreg corpul, pe grupuri

Se observă, în figura de mai sus, abateri de la normalitate, în toate cele trei grupuri. Dar testul Kolmogorov-Smirnov de normalitate produce valori  $P$  de 0,20, 0,142 respectiv 0,20, ceea ce nu exclude normalitatea pentru toate cele trei grupuri. Vom putea folosi așadar, pentru comparații, ANOVA. Utilizând metoda ANOVA, se calculează o valoare  $P = 0,300$  atașată afirmației: “mediile grupurilor diferă între ele”, conform tabelului următor:

Tabel 8.41. Calculul valorii P folosind metoda ANOVA pentru cele 3 grupuri

ANOVA					
DXA de întreg corpul					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8,314	2	4,157	1,225	<b>0,300</b>
Within Groups	254,520	75	3,394		
Total	262,834	77			

ceea ce nu o poate confirma.

Analiza post-hoc (făcută prin metoda LSD Fisher) produce valori P = 0,124, 0,395 respectiv 0,626, care nu confirmă existența unor diferențe între grupuri.

Aceste calcule sunt absolut necesare, pentru că reprezentările grafice – așa cum este și diagrama următoare – pot fi înșelătoare.

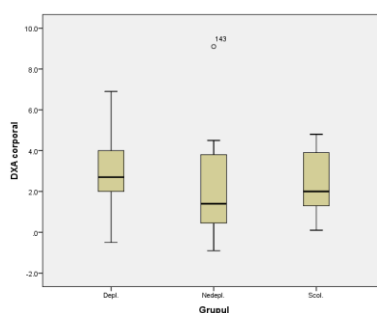


Fig. 8.46. Diagramă a valorilor DXA de întreg corpul, care ar putea induce ideea că ar exista diferențe între grupuri

În concluzie, referitor la valorile DXA de întreg corpul, metodele statistice care utilizează datele existente nu ne permit să tragem concluzii privind eventuale diferențe semnificative statistic între grupuri.

N. Analizăm valorile **densității minerale osoase** ale pacienților, pe grupuri.

Pentru datele existente, histogramele sunt următoarele:

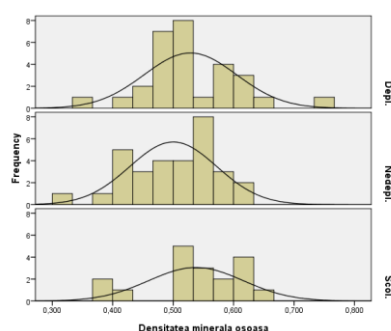


Fig. 8.47. Histogramele valorilor densității minerale osoase, pe grupuri

Se observă, în figura de mai sus, abateri de la normalitate, în toate cele trei grupuri. Dar testul Kolmogorov-Smirnov de normalitate produce valori P de 0,42, 0,89 respectiv 0,70, ceea ce nu exclude normalitatea pentru niciunul dintre cele trei grupuri. Vom putea folosi așadar, pentru

comparații, ANOVA. Utilizând ANOVA, se calculează o valoare  $P = 0,181$  atașată afirmației: “mediile grupurilor diferă între ele”, conform tabelului următor:

Tabel 8.42. Calculul valorii P folosind metoda ANOVA pentru cele 3 grupuri

ANOVA					
Dnsitatea minerală osoasă					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	0,020	2	0,010	1,749	<b>0,181</b>
Within Groups	0,425	75	0,006		
Total	0,444	77			

cea ce este insuficient de mică pentru a o confirma.

Analiza post-hoc va fi făcută prin metoda LSD a lui Fisher, întrucât testul Levene de omogeneitate a varianțelor produce valoarea  $P = 0,974 > 0,5$ . Această metodă produce valori  $P = 0,15, 0,69$  respectiv  $0,09$ , care nu pot confirma existența unor diferențe între grupuri.

Dimpotrivă, valoarea  $0,69$  indică spre ideea că grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” tind să fie similare.

Concluzia este întărită de diagrama următoare:

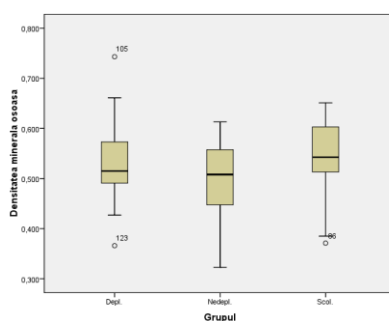


Fig. 8.48. Diagramă care evidențiază că grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” ar fi similare din punctul de vedere al valorilor densității minerale osoase

Referitor la valorile densității minerale osoase, metodele statistice care utilizează datele existente ne-au permis doar să tragem concluzia că grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” sunt asemănătoare iar grupul “Nedeplasabili” este “posibil diferit, dar neconfirmat statistic” [pentru “Deplasabili” și “Scolioză” valoarea  $P = 0,69$ , ceea ce indică (vag) că ar fi asemănătoare, pentru “Deplasabili” și “Nedeplasabili” valoarea  $P$  este  $0,15$  iar pentru “Nedeplasabili” și “Scolioză” valoarea  $P$  este  $0,09$ , insuficient de mici pentru a “confirma” diferențe statistic semnificative].

Din cauza lipsei de spațiu *comparația rezultatelor Studiului II cu Studiul III* a fost trecută la Anexă.

## Capitolul 9

### CONCLUZII FINALE

Această lucrare foarte complexă și dificilă a necesitat demersuri pe cât de laborioase pe atât de anevoioase (nu de puține ori) prin complicata colaborare cu aparținătorii copiilor și care după cunoștința noastră, în actuala machetă de cercetare și respectiv, anvergură a aparatului statistic aferent dorinței de rigoare – inclusiv în spiritul “evidence bone medicine” – face ca prezenta cercetare doctorală, chiar dacă aduce mai puține elemente spectaculoase, să reprezinte o contribuție obiectivă, necesară și consistentă la mai buna cunoaștere a problematicii abordate, cunoaștere care apoi să poată eventual genera unele soluții noi, potrivite, de diagnostic, terapeutic-recuperatorii, de cercetare sau/ și educaționale, cu scopul îmbunătățirii calității vieții copilului și familiei acestuia.

Studiile, ce reprezintă, după cunoștința noastră, un element de noutate pentru cercetarea de profil din România, realizate pe parcursul demersului meu doctoral și-au propus să identifice, dacă există, corelații între afectarea neuro/ psiho-motorie dată de PC și alte condiții cu care se intersectează, în speță, între statusul scheletal și cel funcțional/ (dis)funcțional.

Din studiul literaturii am constatat că trebuie să existe prudență în ceea ce privește diagnosticul și evaluarea osteoporozei la copii, deoarece există un număr limitat de studii pe această problematică în comparație cu cele vizând adulți – aspect susținut de faptul că într-o populație demografic îmbătrânită, ce caracterizează societatea globală actuală, osteoporoza de tip involuțional este mai frecventă decât cea care se poate întâlni la copii.

Rezultatele din *Studiul pilot conex* au confirmat, pe de o parte, diferențe clinico-funcționale – predictibile – între grupul de studiu, al pacienților cu PC și grupul martor, al pacienților cu scolioză și pe de altă parte, faptul că parametrii de evaluare aleși sunt adecvați (spre exemplu parametrii CaU și PhU sunt corelați dar pozitiv – deci nu sunt redundanți).

Aceste rezultate au motivat continuarea cercetării cu *Studiul I (preliminar)* propunându-ne un număr mai mare de cazuri, optimizarea recoltării urinei pe 24 h precum și extinderea parametrilor clinico-funcționali și paraclinici de evaluare.

Pentru că analiza statistică a grupurilor investigate – inclusiv prin posibilitatea utilizării testelor parametrice și a mai multor metode statistice, necesita un număr de pacienți crescut pentru a obține date mai relevante, am realizat *Studiul al II-lea* cu un lot lărgit, care a inclus 90 de pacienți, respectiv elemente suplimentare de prelucrare matematică a datelor obținute și ulterior, pentru o putere statistică suplimentară, am mărit loturile efectuând *Studiul III*.

Pentru realizarea acestei cercetări au fost incluși un număr de 127 pacienți, împărțiți astfel:

- în grupul de studiu (PC D și PC ND) 87 pacienți, din care 53 băieți (61%) și 34 fete (39%);
- în grupul martor (scolioze) 40 pacienți, din care 17 băieți (42%) și 23 fete (58%).

Din cercetare au făcut parte:

- în grupul de studiu (PC D și PC ND) 87 pacienți, din care 48 (55%) proveniți din mediul rural și 39 (45%) din mediul urban;
- în grupul martor (scolioze) 40 de pacienți, din care 16 (40%) proveniți din mediul rural și 24 (60%) din mediul urban.

Scala VAS, fiind cu variabilitate/ contributivitate scăzută, am exclus-o, la finalul Studiului I, din analiza statistică, pentru studiile următoare.

În cadrul cercetării efectuate am constatat că TSH și 25-OH vitamina D au variabilitate/ contributivitate scăzută comparativ cu celelalte variabile analizate.

Dacă pentru TSH putem admite această constatare ca fiind relativ compatibilă cu realitățile clinico-biologice ale domeniului de patologie analizat, din analiza statistică factorială/ pe componente principale, pentru 25-OH vitamina D am considerat, ținând cont de influențele sale importante asupra ansamblului metabolismului osos, că respectivul parametru nu poate lipsi din panelul celor prin care acesta se explorează.

Ca atare, am continuat dozarea ambilor parametri menționați și în Studiul III, însușindu-ne însă pentru viitor concluzia analizei multi-variate doar pentru TSH.

Aceasta cu atât mai mult având în vedere și faptul că, în Studiul III – final, corolar – bazat pe un număr sensibil sporit de cazuri (deci cu o putere statistică superioară) unul dintre parametri, legat de care rezultatele analizei statistice ne-a relevat elemente valoros sugestive – pentru patologiile și condiționările (dis)funcționale consecutive lor – de diferențiere între grupurile studiate, a fost 25-OH vitamina D.

Conform rezultatelor obținute și în ansamblu, a valorilor parametrilor studiați, nu putem spune că aceste rezultate ne conduc către un diagnostic de osteoporoză.

Scala FIM arată că PC ND au scorurile cele mai mici, ceea ce confirmă ipoteza că imobilitatea este factor limitativ pentru statusul (dis)funcțional la copii cu PC.

Pacienții cu scolioză comparativ cu cei cu PC au scoruri mult mai mari pentru parametrul QoL, ceea ce arată că au o calitate a vieții mai bună.

Pentru pacienții subponderali din grupul “Nedeplasabili” (procentual cei mai mulți în raport cu celelalte două grupuri) poate fi luată în calcul nutriția neadecvată (insuficientă cantitativ și calitativ, din motive fie legate de deficit de autoservire, cu dependență consecutivă severă, fie pentru cei marcat spastici sau hiperkinetici, prin supraconsum energetic?). Sunt ei candidați oarecum predilecți la osteoporoză/ densitate osoasă scăzută?

Existența celor mai mulți pacienți obezi în grupul “Deplasabili” poate fi cauzată de faptul că aceștia se pot autoservi și au acces la alimente cu un nivel caloric crescut (de tip “junk food” – eventual și datorită unui comportament hiperprotectiv/ compensator din partea familiei față de suferința cronică și severă a acestora?).

Valorile găsite pentru PTH sunt preponderent în limite normale în cele trei loturi, astfel nu putem afirma că parametrul menționat influențează în sensul scăderii masei osoase a pacienților studiați.

Rezultatele obținute pentru 25-OH vitamina D pot conduce la ideea că pacienții cu PC au potențial scăzut pentru dezvoltarea și menținerea unui schelet osos normal.

Un rezultat surprinzător este cel legat de valorile beta crosslaps în Studiul III care confirmă semnificativ statistic existența unui procent mai mare de pacienți cu valori normale în grupul “Nedeplasabili” față de “Deplasabili”. Elementul rezorbtiv osos poate apărea diminuat ca o încercare reactivă la nivel metabolic de protejare a capitalului de densitate a scheletului amenințat prin hipomobilitate.

Din punctul de vedere al rezultatelor DXA coloană vertebrală lombară, aparent valorile medii arată o favorizare a grupului “Scolioză” față de celelalte două grupuri, apoi o favorizare a grupului “Deplasabili” față de grupul “Nedeplasabili”.

Deoarece scorul Z nu a avut valori  $\leq -2$  (în această cercetare) DXA de întreg corpul nu a fost un indicator al osteoporozei.

Având în vedere valorile densității minerale osoase, metodele statistice care utilizează datele existente permit să tragem concluzia că grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” sunt asemănătoare iar grupul “Nedeplasabili” este “posibil diferit, dar neconfirmat statistic”.

În continuare ne propunem să extindem, într-un studiu postdoctoral, lotul pacienților investigați cu DXA la care să adăugăm dozarea calcitoninei serice.

Concluziile practice ale acestei cercetări sunt:

1) Pe de o parte confirmarea prudenței necesare în conturarea/ definirea diagnosticului de osteoporoză la copii;

2) Identificarea, prin susținute și ample eforturi personale de documentare, a valorilor normale pentru beta crosslaps și osteocalcin, inclusiv pe grupe de vârstă și sex, la copii (pe care nu le-am găsit în literatură);

3) Conturarea, cu baze obiectivate în rezultatele obținute și prelucrarea lor statistică, a unui panel optim exhaustiv/ acoperitor de parametri pentru investigarea statusului scheletal la pacienți, inclusiv cu PC;

4) Variabila TSH contribuie relativ puțin la împrăștierea datelor, comparativ cu celelalte, prin urmare ea este relativ nerelevantă;

5) Legat de activitatea specifică de asistență medicală, s-a conturat ideea că la nivelul celor două perechi de parametri înalt corelați (*FIM* cu *QoL*, *beta crosslaps* cu *osteocalcin*) se poate alege, pe viitor (din motive conjuncturale, inclusiv economice) doar unul dintre ei, determinarea ambilor parametri din unul din cuplurile menționate putând fi considerată redundantă.

Într-o concluzie corolară, prezenta cercetare a constituit un demers științific modern, de

actualitate, util prin aprofundarea cunoașterii problematicei PC la copii, din perspectiva posibilelor consecințe ale acesteia – în special legate de disfuncțiile de mobilitate și interferențele acestora cu metabolismul osos/ statusul scheletal – motiv pentru care considerăm că rezultatele pot fi valorificate și în demersuri viitoare de cercetare. De aceea, am demarat deja realizarea unui studiu adiacent pe grupa de vârstă 11-18 ani, ale cărui prime rezultate (prezența de valori ale scorului  $Z < -2$  la DXA de întreg corpul la 8 pacienți din totalul de 58, reprezentând 13,8%) au fost prezentate în cadrul celui de-al 12-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Medicină Fizică și de Recuperare (International Society of Physical and Rehabilitation Medicine) desfășurat la Paris, în perioada 08-12 iulie 2018.

## BIBLIOGRAFIE (selectivă)

1. Reddihough D. Cerebral palsy in childhood. *Aust Fam Physician*. 2011; 40(4): 192-196
2. Kecskemethy HH, Harcke HT. Assessment of bone health in children with disabilities. *Journal Pediatric Rehabilitation Medicine: An Inter-disciplinary Approach*. 2014; 7(2): 111-124
10. Krageloh-Mann I, Bax M. Cerebral Palsy. In: Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood*. 3<sup>rd</sup> edition. London: Mac Keith Press, 2009: 210-242
13. Wynter M, Gibson N, Kentish M, Love S, Thomason P, Graham HK. The development of Australian Standards of Care for Hip Surveillance in Children with Cerebral Palsy: How did we reach consensus? *Journal Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach*. 2011; 4(3): 171-182
14. Goldsmith S, McIntyre S, Smithers-Sheedy H, Blair E, Cans C, Watson L, Yeargin-Allsopp M. An international survey of cerebral palsy registers and surveillance systems. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Mac Keith Press, 2016; 58 (Suppl. 2): 11-17
15. Gallanher K, Lewin JP. Upper Extremity Surgical Interventions in Patients with Cerebral Palsy: Musculotendinous Procedures. In: Cioppa-Mosca JeMe, Cahill JB, Cavanaugh JT, Corradi-Scalise D, Rudnick H, Wolff A. *Handbook of Postsurgical Rehabilitation Guidelines for the Orthopedic Clinician*. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2008: 137-152
16. Cohen ME, Duffner PK. Weiner & Levitt's Pediatric Neurology. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 93-99
35. O'Shea M. Cerebral Palsy. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 34-41
37. Popescu V, Ștefănescu MR. Paraliziile cerebrale. In: Popescu V. *Neurologie pediatrică*. București: Teora, 2001: 528-559
54. Aroor SR. Assessment of Cerebral palsy. *Indian J Pediatr*. 1992; 59: 159-164
55. Jianu M, Zamfir T. Ortopedie și traumatologie pediatrică. București: Editura Tradiție, 1995: 126-136, 142-144

56. Novak I, Morgan C, Adde L. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy. *Jama Pediatr.* 2017; 171(9): 897-907
57. Herskind A, Greisen G, Nielsen JB. Early identification and intervention in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology.* Mac Keith Press, 2015; 57(1): 29-36
87. Roșca S, Roșca G. Curs de histologie, Vol.1. Țesuturile. Târgu Mureș: Litografia UMF, 1996: 68-112
98. Morello R, Esposito PW. Osteogenesis Imperfecta. In: Lin Y. *Osteogenesis.* Rijeka: InTech, 2012: 223-252
99. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016; 387: 1657-1671
100. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11: 2507-2515
104. Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH. Deficient Bone Formation in Idiopathic Juvenile Osteoporosis: A Histomorphometric Study of Cancellous Iliac Bone. *Journal Of Bone And Mineral Research.* 2000; 15(5): 957-963
105. Kulkarni ML, Keshavamurthy KS. Juvenile Idiopathic Osteoporosis. *Indian Pediatrics.* 2004; 41: 737-740
107. Curate F. Osteoporosis and paleopathology: a review. *Journal of Anthropological Sciences.* 2014; 92: 119-146
109. Slovik DM. Osteoporosis. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo Jr. TD. *Essentials of physical medicine rehabilitation: Musculoskeletal disorders pain, and rehabilitation.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 740-745
111. Coculescu M et al. Endocrinologie clinică. Ediția a III a, București: Ed. Medicală, 1998: 84-86
112. Grigore D, Barbu C. Boli metabolice osoase – osteoporoza: implicații hormonale și imune. In: Perețianu D, Grigore D, Onose G. *Imunoendocrinologie în boli de colagen și osteoporoza.* București: Editura Academiei Române, 2002: 151-196
113. Campos LMA, Liphaut BL, Clóvis SAA, Pereira RMR. Osteoporosis in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79(6): 481-488
114. Bernabei B, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism,* 2014; 11(3): 201-207
116. Houlihan CM. Bone health in cerebral palsy Who's at risk and what to do about it? *Journal Pediatric Rehabilitation Medicine: An Inter-disciplinary Approach.* 2014; 7(2): 143-153
118. Popescu ED, Ionescu R. Compendiu de reumatologie, Ediția a III a, București: Editura Tehnică, 1999: 321-333
119. Fitzgerald PA. Endocrine Disorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2010. 49<sup>th</sup> Edition. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 991-1078



131. Rudnick H, Palmieri K. Osteoporosis. In: Cioppa-Mosca JeMe, Cahill JB, Cavanaugh JT, Corradi-Scalise D, Rudnik H, Wolff A. *Handbook of Postsurgical Rehabilitation Guidelines for the Orthopedic Clinician*. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2008: 261-272
133. Müller R. Modelling and Simulation Techniques in Assessing Microstructural Bone. <http://www.orthojournalhms.org/volume2/html/articles21.htm>, accesat 08.07.2017
134. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Bone Biopsy in Patients with Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2007; 5: 146-152
136. <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-pediatric/>, accesat 11.03.18
137. Poiană C, Coordonator eveniment. Osteoporosis: Essentials of Densitometry, Diagnosis and Management An international course of IOF and ISCD. București, 2015: 3-270
156. Tarek A, Gaber ZK. Case Studies in Neurological Rehabilitation. New York: Cambridge University Press, 2008: 70-74
163. Pădure L, Ion CF, Biclineru A, Dumangiu M. Tratament recuperator în tulburări de statică vertebrală la copil. București: Ed. Universitară “Carol Davila”, 2008: 1-45
166. Amoroso I, Sindle KA. Spinal Fusion in Adolescent Idiopathic Scoliosis. In: Cioppa-Mosca JeMe, Cahill JB, Cavanaugh JT, Corradi-Scalise D, Rudnik H, Wolff A. *Handbook of Postsurgical Rehabilitation Guidelines for the Orthopedic Clinician*. St.Louis. Missouri: Mosby Elsevier, 2008: 232-238
167. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*. 2012; 7(3): 1-35
168. Mănuilă L, Mănuilă A, Niculin M. Dicționar medical. București: Editura Ceres, 1997: 413
169. Thomas MA, Therattil M. Scoliosis and Kyphosis In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD Jr. *Essentials of physical medicine rehabilitation: Musculoskeletal disorders pain, and rehabilitation*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 820-827
170. Jianu M. Atlas color de ortopedie pediatrică. București: Editura Tiridona, 2003: 146-177
171. Ciortea V, Ungur R, Irsay L, Onac I, Popa A, Popa D, Borda IM. Classification of scoliosis. *Palestrica of the third millennium – Civilization and Sport*. 2014; 15(4): 353-356
172. Ciofu C, Ciofu E. Dicționar de pediatrie – semne și simptome. Cluj: Editura Univers Enciclopedic, 1995: 334
173. Moldovan T. Semiologie clinică medicală. București: Editura Medicală, 1993: 11-60
186. Polly Jr. DW, Larson AN. Pediatric and Adult Scoliosis. In: Ellenbogen RG, Abdulrauf SI, Sekhar LN. *Principles of Neurological Surgery*, Third Edition. Elsevier, 2012: 497-507
190. Janicki JA, Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health*. 2007; 12(9): 771-776
192. Larson N. Early onset scoliosis: What the primary care provider needs to know and implications for practice. *Journal of the American academy of Nurse Practitioners*. 2011; 23: 392-403

193. Degenhardt B, Starks Z, Bhatia S, GA Appraisal of the DIERS method for calculating postural measurements: an observational study. *Scoliosis Spinal Disord.* 2017; 12: 28
194. Betsch M, Schnependahl J, Dor L, JungBluth P, Grassmann JP, Windolf J, Thelen S, Hakimi M, Rapp W, Wild M. Influence of Foot Position on the Spine and Pelvis. *Arthritis Care & Research.* 2011; 63(11): 1758-1765
195. Simonds AK. Scoliosis and Kyphoscoliosis In: Spiro SG, Silvestri GA, Agusti A. *Clinical Respiratory Medicine.* Fourth Edition, Philadelphia: Elsevier, 2012: 756-762
196. Wick JM, Konze J, Alexander K, Sweeney C. Infantile and Juvenile Scoliosis: The Crooked Path to Diagnosis and Treatment. *AORN Journal.* 2009; 90(3): 347-376
220. Okurowska–Zawada B, Kułak W, Wojtkowski J, Sienkiewicz D, Paszko-Patej G. Quality of life of parents of children with cerebral palsy. *Prog Health Sci.* 2011; 1(1): 116-123
226. Suzumura S. Quality of life in mothers of preschoolers with high-functioning pervasive developmental disorders. *Pediatrics International.* 2015; 57: 149-154
227. Bloemen MAT, Backx FJG, Takken T, Wittink H, Benner J, Mollema J, de Groot JF. Factors associated with physical activity in children and adolescents with a physical disability: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2015; 57: 137-148
230. **Morcov CG**, Morcov MV, Pădure L, Onose G. Corelații între domeniile sau/ și conceptele de bază ale calității vieții în familiile cu copii cu paralizie cerebrală. *Revista Medicală Română.* 2017; (Supliment): 147-148
231. <https://www.synevo.ro>, accesat 20.03.2018
232. Henkel RE. Tests of significance. London: SAGE Publ. Ltd, 1976
233. McHugh ML. Multiple comparison analysis testing in ANOVA. *Biochem Med (Zagreb).* 2011; 21(3): 203-209
234. Fisher RA. The Design of Experiments. Oliver and Boyd, Edinburgh, 1935
235. Tamhane AC. A comparison of procedures for multiple comparisons of means with unequal variances. *Journal of the American Statistical Association.* 1979, 74: 471-480
236. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: A one-way repeated measures ANOVA for data with repeated observations. *Restor Dent Endod.* 2015; 40(1): 91-95
237. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical Methods in Medical Research. Fourth edition. Blackwell Publishing. 2002: 1-759
270. [www.aruplab.com](http://www.aruplab.com), accesat 10.03.2018
277. Binkovitz LA, Henwood MA, Sparke P. Pediatric DXA: technique, interpretation and clinical applications. *Pediatr Radiol.* 2008; 38(2): S227-S239

## ANEXĂ

Prin comparația Studiului II cu Studiul III constatăm:

Studiul II	Studiul III
<p>1) Din punct de vedere al scorurilor <b>FIM</b>, cele trei grupuri se separă (înalt semnificativ) între ele, în ordinea: Scolioză &gt; Deplasabili &gt; Nedeplasabili (ceea ce era de așteptat).</p>	<p>Din punct de vedere al scorurilor <b>FIM</b>, cele trei grupuri se separă (înalt semnificativ și ca distribuții și ca mediane) între ele, în ordinea: Scolioză &gt; Deplasabili &gt; Nedeplasabili (ceea ce era de așteptat) și confirmă, încă odată rezultatele noastre din Studiul pilot conex, Studiul I (preliminar) și Studiul II.</p>
<p>2) Punctajele <b>QoL</b> arată că cele trei grupuri se separă între ele, în ordinea: Scolioză &gt; (înalt semnificativ) Deplasabili &gt; (semnificativ) Nedeplasabili (ceea ce era de așteptat).</p>	<p>Punctajele <b>QoL</b> arată că cele trei grupuri se separă între ele, în ordinea: Scolioză &gt; (înalt semnificativ) Deplasabili, Nedeplasabili (ceea ce era de așteptat) și confirmă, încă odată rezultatele noastre din Studiul II.</p>
<p>3) Ținând seama de analiza statistică a valorilor (<b>percentile</b>) <b>IMC</b>, putem aprecia că afirmația “grupurile diferă între ele”, în medie sau în mediană nu poate fi nici confirmată, nici infirmată. <i>Testul Z nu</i> identifică diferențe semnificative între grupuri (valori P = 0,09, 0,15, respectiv 0,40).</p>	<p><i>Testul Z</i> al proporțiilor în cazul (<b>percentile</b>) <b>IMC</b>, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți normoponderali (valori P = 0,38, 0,32 respectiv 0,43). Deci, concluzia separării grupului “Scolioză” de celelalte <b>nu</b> se susține inechivoc.</p>
<p>4) <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru perechea de grupuri “Deplasabili” – “Scolioză” sau pentru perechea “Deplasabili” – “Nedeplasabili” produce valoarea P = 0,15, insuficient de mică pentru sugerarea deosebiri grupurilor din punctul de vedere al valorilor <b>TSH</b>. Testul medianei calculează o valoare P = 0,875 atașată afirmației “medianele grupurilor diferă între ele”, afirmația nu se poate confirma. Se poate aprecia prin urmare că este credibilă afirmația “grupurile sunt similare”.</p>	<p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale <b>TSH</b> (valori P = 0,29, 0,34 respectiv 0,45). Se poate aprecia că este credibilă afirmația “grupurile sunt similare (din punctul de vedere al valorilor TSH)” – concluzie ce este în concordanță cu nerelevanța acestei variabile <b>TSH</b>.</p>
<p>5) Din punct de vedere al valorilor <b>FT 4</b>, cele trei grupuri se separă (înalt semnificativ) între ele, astfel: Scolioză ≠ Deplasabili, Nedeplasabili, Deplasabili ≈ Nedeplasabili. <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți normali în grupuri (valori P = 0,20,</p>	<p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistice semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale <b>FT 4</b> (valori P = 0,46, 0,12 respectiv 0,14). Așadar, din punct de vedere al valorilor <b>FT 4</b>, cele trei grupuri se separă (semnificativ) între ele, astfel: Scolioză &lt; Deplasabili, Nedeplasabili</p>

<p>0,08 respectiv 0,29). Deci, concluzia separării grupului “Scolioză” de celelalte nu se susține inechivoc.</p> <p>Nu putem afirma cu certitudine că cei din grupul martor “Scolioză” au o situație semnificativ mai bună.</p>	<p>dar <b>fără</b> a fi obiectivate diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale FT 4, între cele trei loturi. Deci, concluzia separării grupului “Scolioză” de celelalte nu se susține inechivoc.</p>
<p>6) Analiza statistică a valorilor <b>PTH</b> arată că cele trei grupuri se separă (semnificativ) între ele, astfel:</p> <p>Scolioză ≠ Deplasabili, Nedeplasabili.</p> <p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat atât pentru perechea “Deplasabili” – “Nedeplasabili”, cât și pentru perechea “Deplasabili” – “Scolioză”, produce valoarea <math>P = 0,27</math>, deci <b>nu</b> sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți normali în aceste grupuri. Deci, concluzia separării grupului “Scolioză” de celelalte nu se susține inechivoc.</p>	<p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale <b>PTH</b> (valori <math>P = 0,39, 0,45</math> respectiv <math>0,34</math>).</p> <p>Din punct de vedere al valorilor <b>PTH</b>, cele trei grupuri <b>nu</b> diferă (semnificativ) între ele.</p>
<p>7) <b>25-OH vitamina D</b> – <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează diferențe statistic semnificative doar între proporțiile de pacienți cu valori normale din grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” (valoare <math>P = 0,03</math>). Pentru celelalte două perechi de grupuri, valorile <math>P</math> calculate sunt de <math>0,22</math>, respectiv <math>0,14</math>.</p> <p>Deci, o situație semnificativ statistic mai bună în grupul “Scolioză” s-a obiectivat doar față de grupul “Deplasabili”.</p>	<p><b>25-OH vitamina D</b> – <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți cu valori normale din grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili” (<math>P = 0,02</math>) și respectiv, din grupurile “Nedeplasabili” și “Scolioză” (<math>P = 0,01</math>), situația fiind mai puțin bună în grupul “Nedeplasabili”. Cealaltă valoare <math>P</math> este de <math>0,60</math>.</p>
<p>8) <b>Beta crosslaps</b> – <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează diferențe statistic semnificative doar între proporțiile de pacienți normali din grupurile “Deplasabili” și “Scolioză” (valoare <math>P = 0,005</math>), situația fiind mai bună în grupul “Scolioză”.</p> <p>Pentru celelalte două perechi de grupuri, valorile <math>P</math> calculate sunt de <math>0,09</math>, respectiv <math>0,10</math>. Deci, o situație semnificativ statistic mai bună în grupul “Scolioză” s-a obiectivat doar față de grupul “Deplasabili”.</p>	<p><b>Beta crosslaps</b> – <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale beta crosslaps din grupurile “Deplasabili” și “Nedeplasabili” (valoare <math>P = 0,017</math>), situația fiind mai bună pentru grupul “Nedeplasabili” și respectiv, din grupurile “Deplasabili” și “Scolioză”, situația fiind mai bună pentru grupul “Scolioză” (valoare <math>P = 0,002</math>). A treia valoare <math>P</math> (între grupurile “Nedeplasabili” și “Scolioză”) este de <math>0,15</math>.</p>
<p>9) Din punct de vedere al valorilor <b>osteocalcinului</b>, cele trei grupuri se separă între ele astfel:</p> <p>Deplasabili, Scolioză ≠ Nedeplasabili.</p> <p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează însă diferențe statistic semnificative între proporțiile de</p>	<p>Din punct de vedere al valorilor <b>osteocalcinului</b>, cele trei grupuri se separă între ele astfel:</p> <p>Deplasabili, Scolioză &gt; Nedeplasabili</p> <p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, sesizează o diferență statistic semnificativă între proporțiile de</p>

<p>pacienți normali (valori P = 0,19, 0,36 respectiv 0,11).</p>	<p>pacienți având valori normale ale osteocalcinului corespunzătoare grupurilor “Nedeplasabili” și “Scolioză” (valoare P = 0,01), grupul “Scolioză” având situația mai bună din punct de vedere bio-medical. Celelalte valori P sunt 0,08, respectiv 0,16.</p>
<p>10) <b>CaU</b> – Și legat de această variabilă/parametru se relevă similaritatea grupurilor “Deplasabili” și “Scolioză”, în contrast cu grupul “Nedeplasabili”.</p> <p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează însă diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți catalogați drept “normali” (valori P = 0,30, 0,30 respectiv 0,15).</p>	<p><b>CaU</b> – <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale CaU (valori P = 0,32, 0,14 respectiv 0,26).</p> <p>Aparent grupurile nu diferă între ele.</p>
<p>11) <b>PhU</b> – <i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează însă diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți catalogați drept “normali” (valori P = 0,30, 0,06 respectiv 0,15).</p>	<p><i>Testul Z</i> al proporțiilor, aplicat pentru fiecare pereche de grupuri, <b>nu</b> sesizează diferențe statistic semnificative între proporțiile de pacienți având valori normale ale <b>PhU</b> (valori P = 0,16, 0,39 respectiv 0,10).</p>