

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.432-008.64:616.72-002.77-053.2(043.2)

EREMCIUC Rodica

**AXA HIPOTALAMO-HIPOFIZARĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ
IDIOPATICĂ LA COPII**

322.01 - PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teza de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în Departamentul Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Conducător științific:

Revenco Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Conducător științific prin cotutelă:

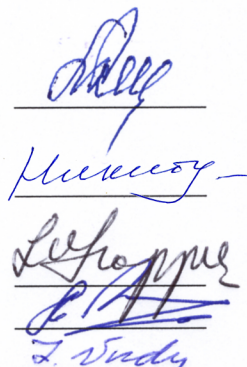
Nikitina Irina, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Membrii comisiei de îndrumare:

Groppa Liliana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Vișnevschi Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Vudu Lorina, doctor în științe medicale, conferențiar universitar



Susținerea va avea loc la 9.10.2024, ora 12:00, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.06.2024 (proces verbal nr.37).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Mazur-Nicorici Lucia, dr.hab.șt.med., prof. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Medicina Internă, Disciplina Cardiologie

Secretar:

Rotari Adrian, dr.șt.med., conf. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

Membri:

Revenco Ninel, dr.hab.șt.med., prof. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

Nikitina Irina, dr.hab.șt.med., prof. univ.
Laborator de endocrinologie pediatrică,
Centrul Național de Cercetări Medicale Almazov, St. Petersburg, Federația Rusă

Referenți oficiali:

Marginean Otilia, PHD, profesor universitar,
UMF „Louis Țurcanu”, Timișoara, România

Groppa Liliana, dr.hab.șt.med., prof. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Medicina Internă, Disciplina Reumatologie și Nefrologie

Alexa Zinaida, dr.șt.med.
Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga”

Autor:

Eremciuc Rodica



CUPRINS

CUPRINS	3
LISTA ABREVIERILOR	5
LISTA TABELELOR	7
LISTA FIGURILOR	9
INTRODUCERE	12
1. PERSPECTIVE ACTUALE ÎN STUDIUL ARTRITEI IDIOPATICE JUVENILE LA COPII.....	17
1.1. Aspecte generale ale artritei juvenile idiopatice	17
1.2. Spectrul complicațiilor, maladiilor autoimune și comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică.....	21
1.3. Consecințele patologiei cronice autoimune asupra procesului de creștere.....	24
1.4. Considerații privind hormonii gonadali în procesul autoimun reumatic	32
1.5. Impactul procesului autoimun asupra patologiei tiroidiene în populația pediatrică	38
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1. Caracteristica lotului general al cercetării.....	43
2.2. Metodele de colectare a datelor primare	46
2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute	50
3. PARTICULARITĂȚILE PATTERNULUI ȘI VELOCIMETRIEI CREȘTERII LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	51
3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu	51
3.2. Formele de afectare a creșterii în artrita juvenilă idiopatică.....	59
3.3. Axa hipotalamo-hipofizară- IGF ₁ la copiii cu artrită juvenilă.....	69
3.4. Determinarea corelațiilor dintre indicatorii de monitorizare ai AJI și valorile serice ale axei hipotalamo-hipofizare-IGF în loturile de cercetare.....	73
4. DEZVOLTAREA PUBERTARĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ	77
4.1. Dereglările de pubertate la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	77
4.2. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizar-gonadal în dependență de sex și de caracteristicile artritei juvenile idiopatice	83
4.3. Velocimetria creșterii în perioada de pubertate la copiii cu AJI.....	87
4.4. Modificările prolactinei în artrita juvenilă idiopatică	90
5. IMPACTUL MODIFICĂRILOR HORMONALE TIROIDIENE ASUPRA PROCESULUI DE CREȘTERE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ	97
5.1. Spectrul manifestărilor clinice de afectare a glandei tiroide la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	97

5.2. Testele funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	100
5.3. Modificările ecografiei glandei tiroide la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	108
5.4. Corelațiile funcției și manifestărilor ecografice ale glandei tiroide cu particularitățile clinice și paraclinice ale artritei juvenile idiopatice.....	113
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	118
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	130
BIBLIOGRAFIE	133
ANEXE.....	149
Anexa 1. Criteriile de clasificare ILAR ale AJI.....	149
Anexa 2. Studii similare realizate în artrita juvenilă idiopatică.....	150
Anexa 3. Tabele statistice de evaluare a creșterii	155
Anexa 4. Tabele statistice de evaluare a pubertății.....	167
Anexa 5. Tabele statistice de evaluare a funcției tiroidiene	171
Anexa 6. Grafice centilice de interpretare a analizelor hormonale la copii.....	182
Anexa 7. Conduita de diagnostic și management al comorbidităților endocrine în AJI	188
Anexa 8. Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării	189
Anexa 9. Declarația privind asumarea răspunderii	213

LISTA ABREVIERILOR

ACR	Colegiul American de Reumatologie
ACRpedi	Criteriu de ameliorare ACR pediatric
ACTH	Hormon adenocorticotrop
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
AITD	Boala tiroidiană autoimună
AJI	Artrita juvenilă idiopatică
AJIo	Debut oligoarticular al AJI
AJIp	Debut poliarticular al AJI
AJIs	Debut sistemic al AJI
AMH	Hormon antimullerian
ANA	Anticorpi antinucleari
ANOVA	Analiza statistică de variantă unifactorială
antiTG	Antitireoglobulina
antiTPO	Antitiroidperoxidaza
APA	Anticorpi antihipofizari
Axa HH	Axa hipotalamo-hipofizară
Axa HHG	Axa hipotalamo-hipofizară-gonadală
BAT	Testosteron biodisponibil
bDMARD	Medicamente antireumatice biologice modificatoare de boală
CDC	Centrul de Control al Maladiilor
CHAQ	Chestionarul de evaluare a sănătății în copilărie
cJADAS	Scorul JADAS clinic
CLIA	Chemiluminiscență directă
DAS28	Scorul de activitate a bolii
DMARD	Antireumatice modicoatoare de boală
DS (SD)	Deviație standart
E2	Estradiol
EGB-M	Evaluarea globală a bolii de medic
EGB-P	Evaluarea globală a bolii de pacient
ERA	Artrita asociată entezitei
ES	Eroare standard
EULAR	Liga Europeană Împotriva Reumatismului
FPR	Factori de prognostic rezervat
FSH	Hormon foliculostimulant
FT	Testosteron liber
fT3	Triiodtironina liberă
fT4	Tiroxina liberă
GCS	Glucocorticosteroizi
GH	Hormon de creștere
GnRH	Hormon de eliberare a gonadotropinei
GWAS	Studii de asociere la nivelul genomului
HA	Hipofizită autoimună
HLA	Complex de histocompatibilitate
HT	Hormoni tiroidieni
Ig	Imunoglobuline
IgA	Imunoglobulina A
IGF1	Factorul 1 de creștere al insulinei

IGF-BP3	Proteina 3 de transport al IGF
IgG	Imunoglobulina G
Î	Interval de încredere
IIF	Imunofluorescență indirectă
IL	Interleukina
ILAR	Liga Internațională a Asociațiilor pentru Reumatologie
IMC	Indicele de masă corporală
IMSP IMșC	Instituția Medico-Sanitaro Publică Institutul Mamei și Copilului
iNOS	Nitric oxid sintetaza indusă
IRF-1	Factorul regulator de interferon
ITP	Indice triponderal
JADAS	Scorul de activitate a bolii în AJI
LH	Hormon luteinizant
LHRH	Hormon de eliberare a LH
MAPK	Kinaza proteică activată prin mitogeneză
MAS	Sindrom de activare macrofagală
MHC II	Complex major de complexitate tip II
MTX	Metotrexat
NAD	Numărul articulațiilor dureroase
NAT	Numărul articulațiilor tumefiate
NS	Nesemnificativ statistic
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCN	Protocol clinic național
PCR	Proteina C reactivă
Per%	Percentilă
PRINTO	Organizația Internațională de Studii de Reumatologie Pediatrică
PRL	Prolactina
PsA	Artrita psoriazică
RF	Factor reumatoid
RF-	Seronegativă
RF+	Seropozitivă
SHBG	Globulina de transport a hormonilor sexuali
SNC	Sistemul nervos central
STAT	Transductor de semnal și activator al transcripției
SVAD	Scala vizuală analogă a durerii
T3	Triiodtironina
T4	Tiroxina
TNF	Factorul de necroză tumorală
TSH	Hormon de stimulare a tiroidei
Ttot	Testosteron total
USMF „Nicolae Testemițanu”	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
ΔSDS	Delta (Δ) scorul deviației standard

LISTA TABELELOR

<i>Tabelul 1.1</i>	Definiții și cutt-off-urile recomandate pentru evaluarea deficiențelor de creștere	pag.25
<i>Tabelul 3.1</i>	Incidența și distribuția tulburărilor cronice de nutriție în AJI în funcție de criteriul de evaluare al statutului nutrițional, n, %	pag.62
<i>Tabelul 3.2</i>	Analiza comparativă a parametrilor creșterii în funcție de distribuția după sexe, DS	pag.66
<i>Tabelul 3.3</i>	Evaluarea influenței indicatorilor antropometrici față de valoarea serică a IGF ₁ prin metoda regresiei logistice	pag.74
<i>Tabelul 4.1</i>	Volumul testicular la băieții cu artrită juvenilă idiopatică	pag.78
<i>Tabelul 5.1</i>	Manifestările clinice specifice disfuncției tiroidiene în subtipurile de debut al AJI oligoarticular și poliarticular seronegativ	pag.100
<i>Tabelul 5.2</i>	Volumul estimat al glandei tiroide la copiii cu AJI în funcție de vârstă și sex	pag.109
<i>Tabelul 5.3</i>	Volumul estimat al glandei tiroide la copiii cu AJI în funcție de subtipul bolii	pag.111
<i>Tabelul 5.4</i>	Volumul estimat al glandei tiroide la copiii cu AJI în funcție de particularitățile terapeutice	pag.112
<i>Tabelul A.1.1</i>	Criteriile de clasificare ILAR	pag.149
<i>Tabelul A.2.1</i>	Studiile realizate privind velocimetria creșterii în AJI	pag.150
<i>Tabelul A.2.2</i>	Studiile realizate privind statutul nutrițional la copiii cu AJI	pag.153
<i>Tabelul A.3.1</i>	Distribuția subiecților incluși în cercetare în funcție de indicatorii clinici ai AJI, ai afectării creșterii și particularitățile de tratament	pag.155
<i>Tabelul A.3.2</i>	Incidența subtipurilor de debut ale AJI în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă și sex	pag.156
<i>Tabelul A.3.3</i>	Indicatorii clinici și indicii de activitate ale AJI în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă și după sexe	pag.157
<i>Tabelul A.3.4</i>	Incidența și distribuția factorilor de prognostic rezervat al AJI în funcție de distribuția după gradul de activitate al bolii	pag.158
<i>Tabelul A.3.5</i>	Distribuția copiilor în lotul general de cercetare și în subploturile L ₁ și L ₂ conform indicatorilor antropometrici și nutriționali evaluați	pag.159
<i>Tabelul A.3.6</i>	Evaluarea taliei și velocimetriei creșterii în funcție de vârsta la debutul AJI	pag.159
<i>Tabelul A.3.7</i>	Caracteristicile specifice AJI în funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici	pag.160
<i>Tabelul A.3.8</i>	Compararea valorilor medii ale indicatorilor antropometrici în funcție de sex, vârstă, vârsta la debutul AJI, durata bolii, particularitățile de tratament	pag.162
<i>Tabelul A.3.9</i>	Indicatorii demografici, auxologici și paraclinici în subploturile de cercetare în dependență de tratamentul cu preparate biologice	pag.163
<i>Tabelul A.3.10</i>	Distribuția IGF-1 și IGF-BP3 în subploturile de cercetare în funcție de vârstă și sex	pag.164
<i>Tabelul A.3.11</i>	Corelații între IGF1 și IGF-BP3 și parametrii antropometrici, clinici și de laborator de monitorizare ai AJI	pag.164
<i>Tabelul A.3.12</i>	Corelații între IGF1, IGF-BP3 și parametrii antropometrici, clinici și de laborator de monitorizare ai AJI în funcție de vârstă și sex	pag.165

<i>Tabelul</i>	A.4.1	Evaluarea clinică conform stadiilor Tanner în funcție de sex la copii cu AJI	pag.167
<i>Tabelul</i>	A.4.2	Evaluarea clinică conform stadiilor Tanner în funcție de sex și subtipul de debut al artritei juvenile idiopatice	pag.167
<i>Tabelul</i>	A.4.3	Corelații între criteriile de pubertate și stadiul Tanner față de indicatorii AJI în funcție de sexul copiilor	pag.168
<i>Tabelul</i>	A.4.4	Corelații între parametrii axei hipotalamo-hipofizare-gonadale și indicatorii AJI în funcție sexul copiilor	pag.168
<i>Tabelul</i>	A.4.5	Indicatorii demografici în subploturile de cercetare în funcție de stadiul Tanner	pag.169
<i>Tabelul</i>	A.4.6	Indicatorii auxologici la înrolare în cercetare, velocimetria creșterii și valoarea lor statistică în subploturile de cercetare în funcție de stadiul Tanner	pag.169
<i>Tabelul</i>	A.4.7	Valorile medii ale prolactinei în funcție de caracteristicile AJI	pag.170
<i>Tabelul</i>	A.4.8	Valorile medii ale prolactinei în funcție de particularitățile terapeutice în AJI	pag.170
<i>Tabelul</i>	A.5.1	Manifestările clinice specifice disfuncției tiroidiene în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă și după sexe	pag.171
<i>Tabelul</i>	A.5.2	Incidența manifestărilor clinice specifice disfuncției tiroidiene în funcție de răspunsul la tratament, utilizarea GCS și tratamentul biologic în AJI	pag.171
<i>Tabelul</i>	A.5.3	Pozitivitatea anticorpilor antitiroidieni la copiii cu AJI	pag.172
<i>Tabelul</i>	A.5.4	Interpretarea testelor funcționale tiroidiene conform percentilelor după vârstă și sex în funcție de subploturile de cercetare	pag.173
<i>Tabelul</i>	A.5.5	Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide la copiii cu AJI	pag.180
<i>Tabelul</i>	A.5.6	Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide față de indicatorii AJI la copii	pag.180
<i>Tabelul</i>	A.5.7	Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide față de indicatorii AJI în dependență de vârsta și sexul copiilor	pag.181

LISTA FIGURILOR

<i>Figura</i>	2.1	Design-ul cercetării	pag.45
<i>Figura</i>	2.2	Instrument clinic de evaluare obiectivă a volumul testicular la băieți	pag.48
<i>Figura</i>	3.1	Indicatorii de vârstă în lotul general de studiu, ani	pag.51
<i>Figura</i>	3.2	Distribuția lotului general de studiu în funcție de vârstă, sex și pubertate, %	pag.51
<i>Figura</i>	3.3	Indicatorii de vârstă în funcție de sexe, ani	pag.52
<i>Figura</i>	3.4	Indicatorii de vârstă în funcție de subploturile de studiu: L1-prepubertar; L2-pubertar, ani	pag.52
<i>Figura</i>	3.5	Valorile medii ale indicilor SVAD, EGB-P și EGB-M în lotul general de studiu, mm	pag.53
<i>Figura</i>	3.6	Activitatea bolii în lotul general de studiu, %	pag.53
<i>Figura</i>	3.7	Factorii de prognostic rezervat în lotul general de studiu, %	pag.55
<i>Figura</i>	3.8	Distribuția manifestărilor clinice sugestive patologiei endocrine în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă, %	pag.57
<i>Figura</i>	3.9	Opțiunile de tratament în lotul general de studiu, %	pag.57
<i>Figura</i>	3.10	Clasificarea subiecților din lotul general în funcție de răspunsul și aderența la tratament, %	pag.58
<i>Figura</i>	3.11	Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în lotul general de studiu la momentul înrolării în cercetare, DS	pag.60
<i>Figura</i>	3.12	Evaluarea statutului nutrițional prin IMC și ITP în funcție de distribuția generică și vârsta subiecților de cercetare	pag.62
<i>Figura</i>	3.13	Curba ROC pentru IMC (a.) și ITP (b.) la copii cu AJI (>10ani)	pag.63
<i>Figura</i>	3.14	Evaluarea creșterii (z-scor) în lotul general de studiu, DS	pag.64
<i>Figura</i>	3.15	Velocimetria creșterii în lotul general de studiu, DS	pag.64
<i>Figura</i>	3.16	Evaluarea IMC (z-scor) în lotul general de studiu, DS	pag.64
<i>Figura</i>	3.17	Dinamica statutului nutrițional în lotul general de studiu, DS	pag.64
<i>Figura</i>	3.18	Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în loturile de cercetare L1 și L2 la momentul înrolării în cercetare, DS	pag.65
<i>Figura</i>	3.19	Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în funcție de subtipul de debut al AJI, DS	pag.67
<i>Figura</i>	3.20	Valorile serice ale IGF-1 (a.) și IGF-BP3 (b.) în lotul general de studiu	pag.69
<i>Figura</i>	3.21	Distribuția IGF-1 și IGF-BP3 conform centilelor de vârstă și sex în lotul general de studiu, %	pag.70
<i>Figura</i>	3.22	Valorile medii ale IGF1 în dependență de subtipurile bolii, ng/ml	pag.71
<i>Figura</i>	3.23	Valorile medii ale IGF-BP3 în dependență de subtipurile bolii, μg/ml	pag.71
<i>Figura</i>	3.24	Distribuția IGF-1 și IGF-BP3 conform centilelor după vârstă și sex în subploturile de cercetare în funcție de subtipul de debut al AJI, %	pag.72
<i>Figura</i>	3.25	Evaluarea hormonului de creștere la copiii cu AJI și retard al creșterii: a. valorile serice medii; b.interpretarea valorilor conform referințelor de laborator	pag.73
<i>Figura</i>	3.26	Modelul regresiei lineare de evaluare a valorilor serice ale IGF1 în funcție de vârstă în AJI	Pag.74
<i>Figura</i>	3.27	Algoritm propus pentru evaluarea creșterii (fiziologie și patologie) la copiii cu debut sau diagnostic cunoscut de AJI	Pag.76
<i>Figura</i>	4.1	Debutul pubertății în subplotul de cercetare L2 – copii pubertari cu artrită juvenilă idiopatică, %	Pag.77
<i>Figura</i>	4.2	Evoluția pubertății în subplotul de cercetare L2 – copii pubertari cu artrită juvenilă idiopatică, %	Pag.78

<i>Figura</i> 4.3	Valoarea predictivă a vârstei asupra volumului testicular la băieți cu AJI	Pag.79
<i>Figura</i> 4.4	Tulburările ciclului menstrual la fetele cu AJI, %	Pag.81
<i>Figura</i> 4.5	Valoarea predictivă a EGB-P și EGB-M asupra dezvoltării pubertare conform clasificării Tanner la copii cu AJI în funcție de sex	Pag.82
<i>Figura</i> 4.6	Distribuția disfuncțiilor hormonale a axei hipotalamo-hipofizare-gonadale la copiii cu artrită juvenilă, %	Pag.83
<i>Figura</i> 4.7	Distribuția testosteronului total și a proteinei de transport a hormonilor sexuali în subplotul L2 de cercetare și în funcție de sex, %	Pag.84
<i>Figura</i> 4.8	Valoarea predictivă a NAT asupra disfuncției hormonale gonadale la fete cu AJI	Pag.85
<i>Figura</i> 4.9	Valoarea predictivă a indicilor antropometrici asupra valorilor serice ale testosteronului total la copii cu AJI în funcție de sex	Pag.86
<i>Figura</i> 4.10	Distribuția subploturilor de cercetare în funcție de stadiul Tanner și sexul copiilor cu AJI, %	Pag.87
<i>Figura</i> 4.11	Valoarea predictivă a stadiului Tanner asupra indicatorilor antropometrici la copii cu AJI	Pag.88
<i>Figura</i> 4.12	Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 (a) și proteinei IGF-BP3 (b) în funcție de dezvoltarea pubertară și valoarea lor statistică între subploturi de cercetare (c, d)	Pag.89
<i>Figura</i> 4.13	Valoarea predictivă a stadiului Tanner asupra valorilor serice ale IGF ₁ și IGF-BP ₃ la copii cu AJI	Pag.90
<i>Figura</i> 4.14	Valorile serice medii ale prolactinei la copii cu AJI, mIU/l	Pag.91
<i>Figura</i> 4.15	Interpretarea valorilor prolactinei la copii cu AJI și în funcție de sexe,%	Pag.91
<i>Figura</i> 4.16	Valorile serice medii ale prolactinei la fete (a) și băieți (b) cu AJI, mIU/l	Pag.91
<i>Figura</i> 4.17	Valorile serice medii ale prolactinei în funcție de subtipurile de debut al AJI: AJI debut sistemic (a), AJI oligoarticular (b) și AJI poliarticular seronegativ (c)	Pag.92
<i>Figura</i> 4.18	Interpretarea valorilor prolactinei în funcție de subtipurile de debut al AJI: AJI debut sistemic (a), AJI oligoarticular (b) și AJI poliarticular seronegativ (c)	Pag.93
<i>Figura</i> 4.19	Valoarea predictivă a duratei bolii asupra valorilor serice ale prolactinei la fete (a.) și băieți (b.) cu AJI	Pag.94
<i>Figura</i> 4.20	Valoarea predictivă a scorurilor de activitate al AJI - DAS28 (a.) și JADAS71 (b.) asupra valorilor serice ale prolactinei	Pag.95
<i>Figura</i> 4.21	Algoritm propus pentru urmărirea pubertară (fiziologie și patologie) la copiii cu debut sau diagnostic cunoscut de AJI	Pag.96
<i>Figura</i> 5.1	Spectrul manifestărilor clinice în funcție de vârstă și sex	Pag.98
<i>Figura</i> 5.2	Spectrul manifestărilor clinice la copiii cu debut sistemic al AJI	Pag.99
<i>Figura</i> 5.3	Valorile medii ale testelor funcționale tiroidiene în lotul general de studiu	Pag.101
<i>Figura</i> 5.4	Interpretarea testelor funcționale tiroidiene conform percentilelor după vârstă și sex în lotul general de studiu	Pag.102
<i>Figura</i> 5.5	Valorile medii ale testelor funcționale tiroidiene în lotul general de studiu în funcție de subtipul de debut al bolii	Pag.104
<i>Figura</i> 5.6	Volumul estimat al glandei tiroide conform evaluării ultrasonografice în lotul general de studiu	Pag.108
<i>Figura</i> 5.7	Distribuția volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide conform DS pentru vârstă și sex la copiii cu AJI, %	Pag.110
<i>Figura</i> 5.8	Distribuția volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide conform DS pentru vârstă și sex în funcție de subtipul de debut al AJI, %	Pag.111

<i>Figura</i> 5.9	Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide la copiii cu AJI	Pag.114
<i>Figura</i> 5.10	Corelații între valoarea serică a fT4 și indicii de activitate a AJI în funcție de vârstă și sex	Pag.115
<i>Figura</i> 5.11	Algoritm propus pentru screening-ul comorbidităților tiroidiene (funcționale, structurale și autoimune) la copiii cu debut sau diagnostic cunoscut de AJI	Pag.116
<i>Figura</i> A.3.1	Valoarea predictivă a indicatorilor evaluați asupra valorii serice a IGF1: a. vârsta; b. masa; c. talia; d. IMC.	Pag.166
<i>Figura</i> A.6.1	Graficul centilic de interpretare a IGF1 la copii: a. băieți; b. fete.	Pag.182
<i>Figura</i> A.6.2	Graficul centilic de interpretare a IGF-BP3 la copii: a. băieți; b. fete.	Pag.183
<i>Figura</i> A.6.3	Graficul centilic de interpretare a testosteronului la copii: a. băieți; b. fete.	Pag.184
<i>Figura</i> A.6.4	Graficul centilic de interpretare a proteinei de transport a hormonilor gonadali la copii: a. băieți; b. fete.	Pag.185
<i>Figura</i> A.6.5	Graficul centilic de interpretare a TSH la copii	Pag.186
<i>Figura</i> A.6.6	Graficul centilic de interpretare a formei libere a tiroxinei (fT4) la copii	Pag.186
<i>Figura</i> A.6.7	Graficul centilic de interpretare a formei libere a triiodtironinei (fT3) la copii: a. băieți; b. fete.	Pag.187

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă un grup de afecțiuni inflamatorii caracterizate prin artrită cronică cu diverse forme clinice de prezentare. Conform Ligii internaționale de luptă împotriva reumatismului, se disting 7 subtipuri ale AJI în funcție de gradul și localizarea procesului inflamator, precum și de activitatea markerilor biologici [1–3].

Dezvoltarea compromisă sub forma retardului de creștere și a pubertății întârziate sunt complicații frecvent constatate la copiii cu AJI, asociate, la rândul lor, cu un impact negativ marcant asupra calității vieții [4, 5]. Precum și în cazul altor complicații ale AJI, afectarea procesului de creștere este în funcție de durata și activitatea bolii, cele mai severe cazuri fiind înregistrate la pacienții cu valori înalte ale markerilor proinflamatorii de lungă durată, de exemplu, în subtipurile sistemice și poliarticulare ale AJI [6–8]. Datele din literatură la acest capitol rămân a fi sumare și variate, întrucât se estimează incidența retardului de creștere de la 8 la 41%, unele studii specificând doar formele severe ale bolii, altele raportează în toate subtipurile AJI [9, 10]. Totodată, date despre incidența afectării pubertale la acești copii nu sunt publicate [11].

Creșterea la copii reprezintă un proces complex, ce poate fi influențat prin mecanisme multiple atât sistemice, cât și locale [12, 13]. Procesul inflamator mediat de către citokinele proinflamatorii, utilizarea prelungită a glucocorticosteroizilor (GCS) și dereglările de nutriție contribuie la stagnarea creșterii și afectarea pubertară [14–16]. Procesul inflamator cronic la copiii cu AJI poate determina aplatizarea curbei ponderale și accentuarea retardului de creștere, în timp ce tratamentul steroidian cu scop de control al inflamației determină afectarea creșterii și adaosul ponderal excesiv [8, 13, 17, 18]. Deși se cunoaște despre dereglarea la nivelul axei GH/IGF1, totuși nu sunt date suficiente ce ar elucida rezistența hormonală sistemică asupra stagnării creșterii la copii cu AJI [19–21]. Studiul tip cohortă efectuat de Songyi și colab. a evidențiat niveluri serice scăzute ale IGF-1 în formele poliarticulare și sistemică a AJI comparativ lotului de control, în timp ce valorile s-au păstrat în limitele normei în cazul formei oligoarticulare și celei asociate cu entezite. Descreșterea nivelului IGF-1 în aceste două forme reflectă reducerea funcției hipofizare cu deficiența GH sau lipsa răspunsului la GH determinat de inflamația cronică. Totodată, același studiu constată corelații slabe până la moderat-negative în analiza comparativă a IGF-1 în raport cu parametrii de bază a activității bolii [20, 22, 23].

Debutul pubertății poate fi întârziat în jur de 0,4-2,2 ani față de copiii sănătoși [18, 19, 24]. Unele studii evidențiază că niciunul dintre adolescenții cu AJI nu au atins spre vârsta de 16 ani stadiul 5 de pubertate (conform Tanner), deși debutul pubertății a survenit în termeni fiziologici

[11, 25]. Saltul de creștere pubertar poate fi atenuat la pacienții cu AJI și, de obicei, este foarte nesemnificativ în forma sistemică a bolii. Totodată, studiile precedente reflectă reducerea semnificativă a taliei ținute la vârsta de adult la copii cu AJI [4, 6, 13, 26].

În condițiile optimizării tacticii de tratament a AJI, odată cu utilizarea tratamentului biologic, se estimează o ameliorare a velocimetriei creșterii, precum și diminuarea impactului pe termen îndelungat. Mecanismul implicat nu este complet elucidat, ameliorarea fiind din contul unui control mai bun al bolii, reducerea dozelor GCS sau ambele [27–30].

Atât creșterea în sine, cât și debutul pubertății este influențat de funcția tiroidiană. Totodată, hormonii tiroidieni fluctuează considerabil la diferite vârste fiziologice ale copilului [31, 32]. Implicarea tiroidei poate fi funcțională, structurală și/sau autoimună. Există doar câteva studii care evaluează relația dintre AJI și tiroidita autoimună [33]. Studii complexe, în care să fie reflectate toate formele de implicare a glandei tiroide în AJI, lipsesc.

În Republica Moldova, studii care ar aborda dereglările hormonale cu influență asupra creșterii și dezvoltării la copiii cu maladii cronice, nu au fost efectuate până în prezent. De asemenea, la nivelul Republicii Moldova lipsesc date despre afectarea glandei tiroide în populația pediatrică generală. Având în vedere că impactul consecințelor clinice ale procesului inflamator cronic începe din fazele precoce ale bolii, introducerea măsurilor preventive de screening auxologic este necesară la copiii cu AJI. Aceste măsuri pot depista dereglările de dezvoltare într-un stadiu foarte timpuriu, iar în timp, ne permit de a ameliora conduita terapeutică a lor.

Aceste argumente stau la baza necesității realizării unor studii suplimentare de identificare și monitorizare a factorilor de risc de afectare a creșterii și pubertății la copiii cu AJI. Studiul detaliat al axelor hormonale și autoimunității endocrine reprezintă un instrument eficient de optimizare a managementului terapeutic.

Scopul lucrării: studierea impactului proceselor inflamatorii autoimune asupra axei hipotalamo-hipofizare în vederea elaborării algoritmului de diagnostic al comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică.

Obiectivele cercetării:

1. Studierea patternului și a velocimetriei creșterii în funcție de vârstă și gen, subtipul, debutul, durata și activitatea bolii în artrita juvenilă idiopatică.
2. Evaluarea influenței artritei juvenile idiopatice asupra procesului de dezvoltare pubertară - clinic și seric, prin determinarea profilului hormonal gonadal central și periferic.
3. Analiza impactului artritei juvenile idiopatice asupra modificărilor hormonale și autoimune tiroidiene cu influență în procesul de creștere și pubertate.

4. Elaborarea algoritmului de diagnostic al comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică.

Ipoteza de cercetare: procesul inflamator sever-exprimat din evoluția AJI implică disfuncții la nivelul axelor hormonale, ce determină ulterior forme de afectare a creșterii, disfuncții pubertare și tiroidiene.

Sinteza metodologiei de cercetare. Studiul a inclus următoarele etape de cercetare:

1. Cercetarea datelor din literatură în bazele de date PubMed, NCBI la cuvintele cheie: artrita juvenilă idiopatică, stagnarea creșterii, pubertate întârziată, axa hipotalamo-hipofizară, anticorpi antihipofizari, copii. Ulterior, cu elaborarea planului cercetării prin definirea scopului și obiectivelor cercetării, volumului și a perioadei de cercetare;
2. Aprecierea eșantionului reprezentativ prin determinarea numărului de unități de observație; stabilirea criteriilor de includere și excludere; elaborarea chestionarului de cercetare și colectarea materialului primar;
3. Prelucrarea matematico-statistică în lotul general de studiu și subgrupele create, în funcție de activitatea bolii, dezvoltarea fizică, durata bolii și tratamentul administrat;
4. Analiza rezultatelor obținute și corelarea cu datele din literatură;
5. Elaborarea algoritmului de conduită a comorbidităților endocrine în AJI.

Metodele de cercetare selectate. Protocolul cercetării a fost realizat prin utilizarea a diferitor metode în funcție de etapa de realizare. Inițial, au fost aplicate metode de observare epidemiologică și de acumulare a datelor informative. Metoda de acumulare a datelor informative a fost realizată prin metode directe, cât și indirecte. Din cele directe, se enumeră metoda observării, anchetarea, interviul și monitorizarea de durată la 6 luni, 12 luni și 18 luni. Metoda indirectă a fost necesară pentru extragerea anumitor date din fișele medicale din cadrul IMSP IMȘC. Ulterior, informațiile colectate au fost supuse unor serii de metode statistico-matematice de prelucrare a datelor, cu analiza descriptivă detaliată a variabilelor, precum și testele de corelație a grupurilor de date. În ultima etapă a studiului, s-a folosit metoda istorică în vederea comparării datelor proprii cu rezultatele altor studii similare din literatură. Fenomenele evidențiate au stat la baza elaborării graficelor de percentile de interpretare a analizelor de laborator, precum și sinteza recomandărilor sub forma unui algoritm standartizat de identificare și monitorizare a comorbidităților endocrine în AJI.

Noutatea și originalitatea: În premieră, a fost realizat un studiu prospectiv de tip cohortă, orientat spre analiza disfuncțiilor endocrine în artrita juvenilă idiopatică. Direcția cercetării a vizat atât modificările funcționale la nivel central și periferic, cât și implicațiile autoimune la nivelul glandelor endocrine și modificările lor structurale. Am pus bazele interpretării analizelor

hormonale de laborator în baza de percentile după vârstă și sex. Matematic, am ilustrat interconexiunile dintre sistemul endocrin și procesul inflamator cronic din artrita juvenilă idiopatică. Datele obținute au permis identificarea, printre caracteristicile specifice de boală, a predictorilor pentru potențiale disfuncții hormonale cu implicații asupra creșterii și dezvoltării copiilor. În baza sintezei datelor proprii cu cele din literatură, am elaborat algoritmul de diagnostic al comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 213 de pagini de bază și include: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 197 de surse, 10 anexe, 69 de figuri și 39 de tabele.

Compartimentul **Introducere** ilustrează argumentele cu referire la actualitatea temei de cercetare, gradul de cercetare a temei, importanța ei. Sunt definite scopul și obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare; este descrisă noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, precum și aprobarea rezultatelor științifice obținute.

Capitolul 1 cuprinde o sinteză a literaturii de specialitate referitoare la actualitățile de diagnostic, clasificare și monitorizare a AJI. Am descris informația despre dezvoltarea criteriilor de diagnostic utilizate în practica reumatologică pediatrică, cu accent asupra criteriilor de diagnostic. Am relatat informația actuală referitoare la opțiunile de tratament și impactul acestora asupra creșterii și dezvoltării la copii cu AJI. De asemenea, am trecut în revistă comorbiditățile endocrine în AJI cu orientarea studiului către opțiunile de diagnostic, monitorizare și tratament.

În **Capitolul 2** am expus design-ul studiului, criteriile de eligibilitate, metodele de investigare a pacienților, programele și metodele de examinare și procesare statistică a datelor. Am prezentat caracteristica clinico-staturală a lotului general de cercetare.

Capitolul 3. În urma analizei rezultatelor cercetării transversale efectuate asupra unui lot de 97 pacienți cu AJI am prezentat datele obținute, în figuri și tabele, cu descrierea și comentarea acestora. Au fost analizate și descrise formele de afectare a creșterii în funcție de caracteristicile AJI. Am expus rezultatele evaluării axei hipotalamo-hipofizare-IGF în AJI. Totodată, prin analiza statistică, am identificat factorii dependenți de AJI cu implicare în influența creșterii la copii.

În **Capitolul 4** am prezentat pubertatea în AJI prin ilustrarea manifestărilor clinice ale disfuncției axei HHG, abnormalitățile hormonale aferente și corelațiile dintre ele. Am abordat rolul prolactinei în calitate de hormon, precum și mediator proinflamator în AJI.

În **Capitolul 5** am relatat afectarea axei HHT atât la nivel clinic, cât și de laborator. De asemenea, am reprezentat prin tabele și figuri evaluarea axei HHT în AJI, cât și corelațiile dintre parametrii tiroidieni și cei specifici ai AJI.

Sinteza rezultatelor obținute cuprinde analiza datelor obținute în studiul nostru față de studiile similare și ghidurile aferente patologiei abordate. Analiza complexă ne-a permis să elaborăm algoritmul de diagnostic al comorbidităților endocrine în AJI menit să amelioreze managementul acestor pacienți.

Compartimentul de **Concluzii generale** a inclus principalele sinteze ale studiului, conținând unele constatări importante și recomandări pentru implementarea în practica de zi cu zi la diferite nivele ale asistenței medicale, acestea fiind reflectate în „**Recomandări practice**”

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a clinicii de reumatologie din cadrul IMSP IMȘC. De asemenea, rezultatele obținute au fost valorificate în procesul didactic al Departamentului de Pediatrie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” și au fost utilizate în actualizarea PCN „Artrita juvenilă idiopatică la copii”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost raportate la 21 Congrese și conferințe internaționale, 4 Congrese naționale cu participare internațională și 19 Conferințe naționale. În baza metodelor implementate în studiu, am obținut 1 certificat de drept de autor, 8 certificate de inovator, 8 acte de implementare în practică atât în cadrul IMSP IMȘC, cât și în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 50 de publicații, inclusiv 3 articole în bazele de date web of science, 13 articole în reviste recenzate, 1 capitol în monografie, 1 capitol în manual destinat învățământului universitar, 1 capitol în suport de curs din curricula universitară, 3 Protocoale Clinice Naționale; 28 teze și abstracte la forumuri științifice naționale și internaționale prin prezentări și comunicări rezumative. Drept urmare a evenimentelor științifice, în cadrul cărora au fost prezentate rezultatele, am obținut 5 premii internaționale, 1 premiu la congres național cu participare internațională și 1 premiu la concurs național interuniversitar. În vederea popularizării științei, am elaborat un ghid pentru părinți („Artrita juvenilă idiopatică – ghid pentru părinți”).

Studiul efectuat a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, prin procesul-verbal nr. 53 din 12 aprilie 2018.

Cuvinte cheie: artrita juvenilă idiopatică, copii, creștere, pubertate, disfuncții tiroidiene, axa hipotalamo-hipofizară-IGF, axa hipotalamo-hipofizară-gonadală, axa hipotalamo-hipofizară-tiroidiană, comorbidități endocrine, anticorpi antihipofizari.

1. PERSPECTIVE ACTUALE ÎN STUDIUL ARTRITEI IDIOPATICE JUVENILE LA COPII

1.1. Aspecte generale ale artritei juvenile idiopatice: definiție, epidemiologie, diagnostic, grad de activitate și opțiuni de tratament

Artrita juvenilă idiopatică (AJI), definită ca artrită de cauză necunoscută, cu debutul înainte de vârsta de 16 ani și care persistă cel puțin 6 săptămâni, este cea mai frecventă afecțiune reumatică diagnosticată în copilărie [34]. Termenul de AJI a fost introdus în 1994, înlocuind în mare măsură termenii de artrită cronică juvenilă și artrită reumatoidă juvenilă [35, 36].

AJI se consideră a fi un termen „umbrelă” pentru grupul de artrite persistente cu o durată a bolii mai mare de 6 săptămâni, de etiologie nedeterminată [37]. Nu este o singură boală, ci un grup de tulburări imunoinflamatorii înrudite, heterogene genetic, diverse fenotipic care afectează articulațiile și alte țesuturi și organe, posibil activate prin contactul cu unul sau mai mulți antigeni externi [38].

AJI nu este rar întâlnită, însă frecvența sa reală nu este pe deplin cunoscută. Conform unor studii rămâne a fi subdiagnosticată pe scară largă [39]. La nivel global, aproximativ 3 milioane de copii și adulți tineri suferă de AJI, cu rate de prevalență constant mai mari la fete [40]. Studiile epidemiologice au arătat că incidența a AJI variază între 1,6 și 23 la 100.000 de copii anual, iar prevalența AJI a fost de aproximativ 3,8-400 la 100.000 de copii în Europa [41].

Prevalența AJI la caucazieni este de 32,6 (31,3 până la 33,9) la 100.000 copii. Aceste estimări se bazează pe o populație cu vârsta mai mică de 16 ani și o prevalența a AJI de 1 la 1000 copii. Deși prevalențele AJI sunt similare, există diferențe semnificative în frecvențele relative ale diferitelor categorii de AJI în diferite părți ale lumii [42].

La nivel european, studiile relatează variații în ratele de incidență, cu valori mai mari raportate în datele din țările nordice și rate mai scăzute raportate în studiile din Spania, Germania și Franța [43, 44]. Un studiu recent efectuat în 130 de centre din 49 de țări și 5 continente a constatat că țările din regiuni cu resurse limitate precum Asia, Africa și America de Sud au avut o prevalență mai mare a AJI cu debut sistemic în comparație cu țările din Europa și America de Nord. Artrita legată de entezită a fost cel mai frecvent diagnostic în Asia de Sud-Est și l-a depășit pe cel din alte regiuni ale lumii, în timp ce în Europa și America de Nord, oligoartrita a fost cea mai comună categorie de AJI [42].

Date epidemiologice cu referire la subtipurile de debut ale AJI care sunt mai legate de mediu susțin ipoteza conform căreia AJI este o maladie autoinflamatoare, corespunzător mai frecvent întâlnită în țările în curs de dezvoltare [41, 45].

Criteriile de clasificare ale AJI

Este esențial de a specifica că AJI nu este o entitate omogenă [46]. Nu există un simptom specific sau o examinare de laborator specifică pentru AJI, iar diagnosticul se stabilește prin excludere și diferențiere [47]. Primele criterii de diagnostic au fost formulate și propuse în anii 1970. La acel moment, cele două seturi de criterii pentru clasificarea artritei cronice în copilărie au fost reprezentate de cele pentru artrita reumatoidă juvenilă, dezvoltate și validate ulterior de un comitet al Colegiului American de Reumatologie (ACR), și, respectiv, cele publicate de Liga Europeană Împotriva Reumatismului (EULAR). Neconcordanța între aceste două clasificări au condus la confuzii în activitatea practică, iar o clasificare propusă și revizuită de Grupul de lucru pentru Criteriile de Clasificare al Comitetului Permanent Pediatric al Ligii Internaționale a Asociațiilor pentru Reumatologie (ILAR) a încercat să ofere un sistem de definiții convenit la nivel internațional pentru a promova studiul artritei în populația pediatrică [38]. Astfel, clasificarea cea mai frecvent utilizată a fost cea propusă de către comisia de experți ILAR încă din anul 1995 [35]. Aceasta este alcătuită din 7 categorii diferite, care se exclud reciproc, definite în criterii clinice și de laborator: artrită sistemică, oligoartrita (persistentă sau extinsă), poliartrita factor reumatoid (RF)-pozitiv, poliartrita RF-negativă, artrita asociată entezitei (ERA), artrita psoriazică (PsA) și artrita nediferențiată, care include acei pacienți care nu îndeplinesc nici o categorie sau se încadrează în mai multe (tabelul A.1.1, anexa 1) [48, 49]. Se recomandă utilizarea cu acuratețe a clasificării ILAR.

În prezent, limitările clasificării ILAR sunt pertinente și includ absența legăturii cu patogeneza, căile moleculare și răspunsul la terapie [50]. Criteriile ILAR urmau să fie modificate pe măsură ce devin disponibile noi informații. Au fost colectate numeroase sugestii, iar modificările propuse au fost testate în cohorte internaționale [38]. O nouă clasificare ar trebui să poată distinge cazurile de artrită care sunt tipice copiilor de cele observate atât în populația pediatrică, cât și cea adultă. După trei runde de discuții ale grupului de lucru Delphi Web, Organizația Internațională de Studii de Reumatologie Pediatrică (PRINTO) propune un nou model de clasificare bazat pe dovezi. Potrivit acesteia, au fost identificate patru entități sau patru tulburări cronice diferite care se încadrează în termenul de AJI [51]. În 2019, Consensus-ul PRINTO evidențiază că AJI nu este o singură boală, ci un grup de tulburări diferite, a căror diagnosticare nu necesită numărarea articulațiilor sau prezența artritei. Debutul bolii a fost modificat înainte de vârsta de 18 ani [46]. De asemenea, Consensus-ul PRINTO a revizuit criteriile de clasificare ILAR și a propus să identifice acest complex de caracteristici ca AJI cu debut precoce ANA-positiv, care pare să reprezinte o afecțiune unică pentru populația pediatrică și include până la 50% cazuri din totalul AJI [52].

AJI este cea mai frecventă afecțiune reumatică ghidată de mecanismul dereglat al imunității înnăscute și celei adaptative la copii [53]. Etiologia AJI nu este pe deplin înțeleasă; citokinele proinflamatorii având un rol important în patogeneza bolii [54, 55]. Monocitele, macrofagele și celulele dendritice sunt celule imune critice care reglează secreția mediatorilor proinflamatori patogeni asociați AJI, inclusiv proteinele IL-1, IL-6 și IL-18 S100. În plus, dezechilibrul celulelor T helper-1 (Th1)/T helper-17 (Th17) și celulelor T reglatoare duce la pierderea toleranței imune față de auto-antigenele și contribuie în continuare la inflamarea sinoviului articular și pierderea mineralizării osoase în AJI [53].

AJI implică afectarea mai multor organe și, în combinație cu durerea, oboseală și depresia, majoritatea copiilor cu AJI necesită tratament farmacologic pe termen lung și monitorizări clinice periodice regulate, iar unele cazuri grave necesită chiar și spitalizări multiple [34].

Scorurile de activitate ale AJI

Există o varietate de scoruri compuse și rezultate țintă necesare pentru a cuantifica și monitoriza activitatea bolii în AJI[56].

Activitatea AJI poate fi măsurată folosind scorul Disease Activity Score (DAS 28) dezvoltat de Prevoo în 1995. Acesta evaluează următorii parametri: numărul de articulații dureroase și tumefiate dintre 28 de articulații, teste de laborator ale activității inflamatorii (viteza de sedimentare a eritrocitelor sau proteina C reactivă) și evaluarea globală a bolii de către pacient (scara analog vizuală de 100 mm). Aceste scoruri sunt apoi utilizate pentru a clasifica activitatea bolii ca ușoară ($DAS 2,8 \leq 3,2$), moderată ($3,2-5,1$) sau ridicată ($>5,1$). Scorurile sub 2,6 indică remisia bolii [57, 58].

O altă opțiune de monitorizare reprezintă scorul de activitate al bolii în artrita juvenilă idiopatică (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Acesta este un scor compus format din evaluarea globală a medicului și a pacientului/părintelui (scara vizuală analogică 0-10 cm), numărul de articulații active și valorile normalizate ale proteinei C reactive sau raportul vitezei de sedimentare a eritrocitelor față de valoarea de 10 [58]. JADAS este calculat ca suma scorurilor celor 4 componente ale sale, ceea ce conduce la un scor global de 0–101, 0–57 și 0–40 pentru JADAS-71, JADAS-27 și, respectiv, JADAS-10. În general, valorile limită obținute cu cele 3 versiuni ale JADAS au fost foarte asemănătoare. În cadrul clinic, JADAS27 poate fi preferabil față de JADAS71, deoarece evaluarea a 27 de articulații este mai fezabilă și mai puțin obositoare decât evaluarea a 71 de articulații. JADAS10 este cea mai simplă versiune, cu un număr redus de 10 articulații. Cu toate acestea, nu permite evaluarea precisă a bolii articulare, ceea ce poate limita capacitatea de a detecta o nouă implicare articulară în timp [49, 59].

Deoarece markerii inflamatori nu sunt întotdeauna obținuți sau disponibili la o vizită, o versiune cu trei variabile a JADAS care nu include reactantul de fază acută, numită JADAS clinic (cJADAS) a fost propus [58]. Scorul cJADAS, prin includerea unei măsurii globale a bunăstării pacientului, poate include și alte componente neinflamatorii ale bolii, cum ar fi durerea cronică și oboseala și este considerat o țintă mai largă [60].

Valorile limită din JADAS care corespund stărilor de boală inactivă și activitate scăzută (sau minimă), moderată și ridicată a bolii, precum și stării de boală considerate acceptabile de către părinte sau copil, au fost dezvoltate pentru originalul JADAS și pentru cJADAS10. Limitele au fost dezvoltate separat pentru fenotipurile AJI oligoarticulare și poliarticulare. În analizele de validare, limitele s-au dovedit a avea o metodologie bună și o validitate discriminantă și capacitatea de a prezice rezultatul bolii [58].

Conform studiului efectuat de Miyamae et al, pe un lot de 294 subiecți, se relatează că activitatea măsurată folosind DAS28, dar nu folosind JADAS27, a fost asociată semnificativ cu modificări ulterioare ale funcției fizice la pacienții cu AJI în perioada de tranziție către specialiștii adulți [61].

Particularități de tratament în AJI

Există o variație considerabilă în tratamentul AJI, datorată parțial unei evoluții eterogene și oarecum imprevizibile ale bolii, diferențelor în practicile terapeutice, inclusiv ghidate de lipsa regională a unor remedii medicamentoase [10].

Țintele potențiale pentru strategiile de tratament direcționate în artrita idiopatică juvenilă sunt obținerea activității minime a bolii și boala clinic inactivă [62, 63]. Remisiunea clinică cu medicație a fost definită ca o boală inactivă pentru cel puțin șase luni consecutive în timp ce pacientul ia medicamente, iar remisiunea clinică fără medicamente a fost definită ca o boală inactivă pentru cel puțin 12 luni consecutive în timp ce orice terapie a pacientului este oprită [64].

Managementul terapeutic al AJI urmărește reducerea activității bolii, normalizarea funcției articulare și prevenirea leziunilor articulare, în același timp menținerea unei viteze optime de creștere [2, 65].

Preparatele din categoria AINS și corticosteroizilor intraarticulari sunt pilonul principal al tratamentului inițial al AJI, îndeosebi oligoartrita, cu escaladare la medicamentele convenționale antireumatice modificatoare de boală (DMARD) și remedii biologice în caz de boală progresivă, refractară sau cu manifestări extraarticulare, cum ar fi uveita [66].

Odată cu începutul acestui mileniu, farmacoterapia AJI s-a schimbat radical datorită introducerii medicamentelor antireumatice biologice modificatoare de boală (bDMARD) [14]. Îmbunătățirea prognosticului bolii de la MTX până la era biologică a fost subliniată și de scăderea

marcată în timp a frecvenței leziunilor articulare și extraarticulare [67]. În ultimii câțiva ani, au fost dezvoltate și aprobate bDMARD-uri eficiente, permițând pacienților să atingă obiectivele dorite, cum ar fi remisiunea clinică sau cea mai scăzută activitate a bolii posibilă [49, 68].

Prin urmare, deși schemele terapeutice ale clinicienilor pot fi variate, necesitatea tratamentului precoce și țintit pentru copiii și adolescenții cu AJI, indiferent de forma de manifestare a ei, trebuie să corespundă cu cele mai bune practici bazate pe dovezile actuale sau pe consensul experților [69].

1.2. Spectrul complicațiilor, maladiilor autoimune și comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică

AJI persistă adesea la vârsta adultă și poate duce la morbiditate semnificativă pe termen lung, inclusiv dizabilitate fizică [70, 71]. În populația pediatrică, rămâne a fi cea mai frecventă boală reumatică pediatrică și poate duce la afectarea articulațiilor, dureri cronice și dizabilități [72].

Complicațiile evolutive ale AJI

Complicațiile pot fi determinate de evoluția însăși a patologiei, fie determinate de opțiunile de tratament. Complicațiile asociate cu AJI includ patologii cardiovasculare [73], afecțiuni pulmonare și renale, infecții gastrointestinale, tulburări ale sănătății mintale, osteoporoză [74]. Incidența afectării creșterii este deseori explicată prin activitatea bolii sau tratamentul acesteia însăși, îndeosebi GCS [75].

GCS au fost o piatră de temelie în tratamentul bolilor reumatice timp de multe decenii [76]. GCS sunt eficienți în multe situații, dar utilizarea lor este asociată cu o morbiditate substanțială legată de tratament și cu potențialul de complicații pe tot parcursul vieții la copii și adolescenți. Evaluarea toxicității GCS la copii este mai complexă decât la adulți, deoarece evaluările trebuie să ia în considerare impactul intervalelor de referință de vârstă asupra anumitor domenii de toxicitate, precum și efectul GCS asupra creșterii [77].

Evolutiv, pot fi distinse atât complicații acute, cât și cele cu caracter cronic. Dintre complicațiile acute cu pericol pentru viață și/sau morbiditate severă este necesar de menționat sindromul de activare macrofagală, amiloidoza, pericardita cu risc de tamponadă [78]. Dintre complicațiile pe termen lung cu risc sporit de dizabilitate, enumerăm: contracturile articulare, infecțiile intercurente frecvente, retardul fizic, pubertatea întârziată, probleme de sănătate mintală. Din categoria complicațiilor induse de remediile medicamentoase se enumeră toxicitatea la nivel pulmonar, hepatic, hematologic, gastroenterologic, cardiac și/sau nefrologic. Asemenea, osteoporoza și retardul fizic pot fi determinate și de efectele adverse ale unor opțiuni de tratament utilizate în managementul procesului inflamator din AJI [37, 79].

Există dovezi care sugerează că boala inflamatorie reumatică, necontrolată în sine, poate crește riscul de infecție [71]. S-a raportat că incidența bacteriemiei este de trei ori mai mare la copiii cu AJI comparativ cu populația pediatrică generală. În special, activitatea mare a bolii pare să fie asociată cu un risc crescut de infecție [68].

Sindromul de activare a macrofagelor (MAS), poate fi o complicație acută a AJI, îndeosebi subtipul cu debut sistemic. Acesta reprezintă o afecțiune care pune viața în pericol și se caracterizează prin febră, pancitopenie, hiperferitinemie, insuficiență hepatică, coagulopatie și manifestări neurologice. În studiul realizat pe o cohortă de 168 pacienți cu AJIs, MAS a fost constatat în 11,9%, iar complicat cu insuficiență multiorganică poate reprezenta un factor major de mortalitate [80].

În ultimele câteva decenii, există un număr tot mai mare de copii cu debut sistemic al AJI care au dezvoltat o boală pulmonară severă și adesea fatală, cu o rată a mortalității de aproximativ 60%. Etiologia exactă a acestei complicații este neclară. Conform datelor lui Saper și Ombrello et al. se relatează o asociere puternică a acestui fenotip cu un anumit haplotip HLA (alele HLA-DRB1_15) [81].

Cu toate acestea, în ciuda succesului medicamentelor DMARD și celor bDMARD care acționează prin blocarea citokinelor, un procent substanțial de pacienți vor avea boală activă în curs de desfășurare până la vârsta adultă, care include sechele de la inflamația cronică și morbiditate considerabilă din cauza leziunilor articulare, osteoporozei, întârzierii creșterii, uveita și probleme cardiovasculare, care pot avea un impact semnificativ asupra calității vieții pacientului [4, 53]. Un studiu realizat de către Nossent et al. denotă că artroplastia a fost necesară la 4% dintre pacienți, confirmând potențialul continuu de distrugere a articulațiilor cu boală necontrolată [45].

Impactul imunoendocrinologiei în AJI

Studiul interacțiunilor dintre neuroendocrinologie și imunologie, sau imunoendocrinologie, este un domeniu recent care implică comunicarea între sistemele nervos, endocrin și imunitar. Homeostazia, dezvoltarea, metabolismul, infecția și inflamația sunt toate influențate de conexiunile dintre aceste sisteme prin hormoni, citokine și neurotransmițători. Sistemul nervos afectează sistemul imunitar fie prin axele hipotalamo-hipofizare (suprarenale, gonadale, tiroidian, hormon de creștere), neuropeptide și semnale hormonale, fie prin semnalele sistemului nervos autonom de norepinefrină și acetilcolină. Pe de altă parte, sistemul imunitar transmite feedback prin tipul și concentrația de citokine în sânge. Dezechilibrul oricărui dintre aceste sisteme duce la un risc crescut în severitatea bolilor metabolice, psihiatrice, inflamatorii sau autoimune [82, 83].

Deși factorii de mediu pot influența agregarea familială, încărcătura genetică pare a fi un aspect relevant. Autoimunitatea familială este o caracteristică importantă și ar trebui să fie întotdeauna investigată în timpul istoricului familial la pacienții cu artrită [1].

La pacienții cu AJI, coexistența bolilor autoimune au un impact negativ asupra calității vieții, dizabilității și mortalității [71]. Într-un studiu cu un singur centru pe 79 de pacienți cu AJI, 10,1% au avut o boală autoimună suplimentară și 5,1% au avut două [5].

Actualmente, cercetările sugerează că deficiența imunitară, profilul hormonal, factorii genetici și factorii de mediu joacă toți un rol cheie în multiplele tulburări autoimune [84, 85].

Pe de altă parte, comorbiditățile coexistente la pacienții cu AJI, inclusiv alte boli autoimune, sindroame genetice sau infecții cronice, ar putea duce atât la o apariție mai mare a toxicității, dar poate și spori ineficacitatea DMARD [86].

Potrivit Registrului Spitalului de Copii din Cincinnati, pacienții cu AJI cu o boală autoimună concomitentă sau o afecțiune asociată au fost semnificativ mai în vârstă la debutul și diagnosticul AJI în comparație cu cei fără o boală autoimună asociată. Același colectiv de autori demonstrează existența a șapte boli autoimune sau afecțiuni asociate (26,9%) care au avut o prevalență mai mare de 20 de ori în cohorta pacienților cu AJI în comparație cu populația generală. În ordinea crescătoare a diferențelor au fost enunțate: morfea, episclerita/sclerita, sindromul Raynaud, fibroză pulmonară/boală pulmonară interstițială, vasculita, vasculita leucocitoclastică și sindromul Sjögren/sindromul sicca [72].

Marile studii de cohortă prospective, multicentrice (ReACCh-Out, CAPS, Nordic Cohort Study, ICON-JIA), au investigat foarte precis prognosticul, tratamentul sau chiar factorii de influență ai AJI, dar nu și legătura dintre AJI și alte tipuri de boli autoimune [9, 87, 101].

Conform datelor registrului internațional Pharmachild, prezența maladiilor autoimune familiale se dovedește a fi un factor de risc pentru dezvoltarea AJI și, prin urmare, anumite boli nu trebuie trecute cu vederea în timpul istoricului de sănătate a familiei în procesul de stabilire a diagnosticului [88]. Conform datelor prezentate de către echipa Tronconi et al., prevalența maladiilor autoimune în rândul rudelor a fost de 13%, cu o rată mai mare în cazul rudelor de gradul I (16,7%) comparativ cu cele de gradul II (11,1%) [1].

Studiul privind sindromul poliautoimun manifest, relevă că la subiecții cu AJI, 14 au avut afecțiuni autoimune asociate. Cele mai frecvente au fost tiroidita Hashimoto (30%), sclerodermia sistemică (20%), vitiligo (10%) și sclerodermia localizată (10%). Sindromul de activare macrofagală a fost observat la 17,5% cazuri, iar unul dintre ei a dezvoltat dermatomiozită juvenilă ca a patra maladie autoimună [89].

Direcțiile noi de cercetare prezentate prin studiile la nivel genomic (GWAS) prezintă corelații genetice dintre subiecții cu AJI și diverse alte maladii. Patru afecțiuni autoimune au fost corelate genetic cu AJI după corectarea prin multiple teste: artrita reumatoidă ($r_g=0.63$, Î 95% 0.30-0.96, $P_{adj}=0.029$), hipotiroidia/mixedemul ($r_g = 0.61$, Î 95% 0.39-0.84, $P_{adj} = 4.9 \cdot 10^{-5}$), boala celiacă ($r_g = 0.58$, Î 95% 0.26-0.89, $P_{adj} = 0.032$), și lupusul eritematos de sistem ($r_g = 0.40$, Î 95% 0.19-0.62, $P_{adj} = 0.032$). Deși nu au fost confirmate prin tehnicile de ajustări cu teste multiple, alte afecțiuni autoimune au prezentat la nivelul studiilor genetice o corelație pozitivă cu AJI: ciroza biliară primară, boala inflamatorie intestinală, colita ulceroasă și scleroza multiplă. Tulburările atopice (astm, eczemă/dermatită, rinită) nu au arătat în mod constant nici-o corelație la nivelul genomic cu AJI [90].

Noile perspective genetice moleculare sugerează că AJI oligoarticular și AJI poliarticular RF negativă pot fi aceeași boală. De asemenea, investigațiile anterioare au arătat că pacienții ANA pozitivi cu AJI oligoarticulară persistentă sau extinsă, par să aibă aceleași caracteristici ale bolii și diferă doar în ceea ce privește numărul de articulații afectate [15].

Studiile de asociere la nivel de genom și studiile de cartografiere genetică fină au oferit domeniului reumatologiei pediatrice o vastă informație cu privire la riscul genetic pentru AJI [91]. Studiile suplimentare în acest domeniu sunt justificate, având în vedere atât oportunitatea pe care o oferă pentru elucidarea mecanismelor patogene în autoimunitate, cât și potențialul său de a informa dezvoltarea unor instrumente de diagnostic și scheme terapeutice îmbunătățite pentru acest grup privind tulburările umane complexe [91, 92]. Au fost efectuate mai multe studii de asociere la nivel de genom, fiind descoperite o serie de loci de susceptibilitate a AJI. Dar modul în care acești loci afectează patogeneza și dezvoltarea AJI rămân a fi studiate în cercetările viitoare [93, 94].

1.3. Consecințele patologiei cronice autoimune asupra procesului de creștere

Evaluarea creșterii este una dintre cele mai frecvente trimiteri către medicul specialist endocrinolog-pediatru, acestea fiind argumentate prin frecvența întârzierii creșterii în bolile inflamatorii cronice. [8]. Afecțiunile inflamatorii cronice sunt adesea asociate cu afectarea creșterii, variind de la scăderea ușoară a vitezei înălțimii până la forme severe de hipostatură [18].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește statura mică ca o formă severă de subnutriție, diagnosticată la copiii cu un scor Z al înălțimii pentru vârstă < -2 deviații standard [65]. Totodată, la copii cu AJI, atât la debut cât și evolutiv, se întâlnește nu doar afectarea creșterii liniare, însă pot fi constatate și dereglări ale statutului nutrițional. Criteriile de definire ale acestor dereglări sunt sumarizate în tabelul 1.1 [9].

Afectarea creșterii este o complicație binecunoscută în rândul pacienților cu AJI [29, 95]. Studiul retrospectiv prezentat de către Alsulami et al. prezintă că 1 din 3 copii cu AJI manifestă o formă de retard a creșterii [4]. Unele studii prezintă o prevalență a staturii mici în AJI care variază de la 10,4% la copiii cu boală poliarticulară până la 41% dintre pacienții cu formă sistemică, în timp ce oligoartrita este asociată, în mare parte, cu creșterea excesivă a osului localizat a membrului afectat, ducând la asimetria membrului [18]. Totodată, în funcție de arealul geografic, opțiunile de diagnostic și tratament, studiile prezintă rate diferite de prevalență a dereglărilor de creștere la copii cu AJI (Tabelul A1.1., Anexa 2).

Tabelul 1.1 - Definiții și cutt-off-urile recomandate pentru evaluarea deficiențelor de creștere	
<i>Termenul definit</i>	<i>Cutt-offs-ul recomandat</i>
Hipostatură	înălțimea sub percentile (p%) 2,5 pentru vârstă și sex (corespunzător unui scor $Z < -2,0$ DS)
Hiperstatură	o înălțime peste p%97,5 pentru vârstă și sex.
Obezitate	IMC peste p%95 pentru vârstă și sex
Supraponderabilitate	IMC între p%85 și p%95 pentru vârstă și sex
Subnutriție	IMC sub p%5 pentru vârstă și sex
Întârzierea creșterii	o scădere de 1,0 sau mai mult a scorului Z pentru înălțime la o vizită dată, în raport cu scorul Z al aceluși copil la înrolare în studiu.
Accelerarea creșterii	o creștere de 1,0 sau mai mult a scorului Z pentru înălțime la o vizită dată, în raport cu scorul Z al aceluși copil la înrolare în studiu.
Adaos ponderal deficitar	o scădere de 1,0 sau mai mult a scorului Z pentru IMC la o vizită dată, în raport cu scorul Z al aceluși copil la înrolare în studiu.
Creștere excesivă în greutate	o creștere de 1,0 sau mai mult a scorului Z pentru IMC la o vizită dată, în raport cu scorul Z al aceluși copil la înrolare în studiu.

Studiile relevă faptul că, în comparație cu copiii sănătoși (baza de date CDC/OMS 2000), atât afectarea creșterii lineare, cât și dinamica greutateii, este comună pacienților cu debut oligoarticular, poliarticular și al celui sistemic al AJI. Însă gradele de severitate a acestor manifestări par să fie legate de subtipul de debut al AJI [95]. Frecvent, în studii regăsim ipoteza întârzierii creșterii mai frecvent în AJIs, dar și la copiii cu subtip de debut poliarticular [65].

Etiopatogenia tulburărilor de creștere în AJI

Etiologia întârzierii creșterii este multifactorială, reieșind din infecțiile frecvente, stresul asociat bolilor cronice, inflamația, subnutriția subiacentă și modificarea compoziției corporale, evenimentele adverse ale terapiei (inclusiv tratamentul cu GCS) și întârzierea debutului pubertar, sau progresia pubertară lentă [18, 95]. Acești factori acționează suplimentar în deteriorarea creșterii liniare, prin exercitarea unui efect sistemic asupra axei GH/IGF-1 și celei hipotalamo-hipofizare-gonadale, ulterior prin influența exercitată asupra homeostaziei și funcției plăcii de creștere [13, 18].

AJI se caracterizează prin modificări semnificative ale micromediului articular. Proliferarea celulelor imune determină hipoxie localizată și o reducere a pH-ului. În consecință, funcția

osteoplastului este afectată și mineralizarea osoasă este redusă [8]. Conform unor cercetători, întârzierea de creștere observată este, de fapt, reziduu-ul creșterii reduse a extremităților inferioare în special, cu cazuri rare de creștere întârziată a coloanei vertebrale. Ulterior, mulți copii cu AJI au proporții corporale infantile [65].

Orice tulburare în cartilajul plăcii de creștere poate afecta negativ creșterea osoasă longitudinală [27]. Placa de creștere epifizară este organul țintă final al mecanismelor de reglare a creșterii descrise mai sus. Acțiunea hormonului de creștere (GH) are atât efecte directe, cât și indirecte asupra plăcii de creștere. GH acționează indirect, stimulând producția de IGF-1 care promovează hipertrofia condrocitelor, care la rândul său își exercită efectele asupra plăcii de creștere [31]. Efectul direct al GH asupra plăcii de creștere stimulează proliferarea condrocitelor. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi TNF α și IL1 β , au potențialul de a afecta direct dinamica condrocitelor plăcii de creștere, precum și creșterea osoasă longitudinală, în timp ce IL6 poate afecta creșterea prin mecanisme sistemice [8, 12, 29]. Cele mai abundente dintre acestea, factorul de necroză tumorală α , interleukina 1b (IL1b) și IL6, sunt toate cunoscute că acționează direct asupra cartilajului plăcii de creștere pentru a induce apoptoza și, prin urmare, a suprima creșterea osoasă [16, 23]. Expunerea prelungită la citokine proinflamatorii a fost asociată cu un potențial limitat de recuperare a condrogenezei și cu o creștere osoasă longitudinală redusă, explicând astfel o tulburare mai mare a creșterii la copiii cu boală simptomatică mai lungă și severă necontrolată. [96].

O asociere inversă între concentrațiile serice de IGF1 și proteina de legare a factorului de creștere a insulinei (IGFBP-3) cu IL6 seric la copiii cu AJI sistemică indică, de asemenea, posibilitatea unei legături între inflamație și axa GH-IGF-1 [21].

La nivel local, TNF și IL-1 β provoacă în mod sinergic întârzierea creșterii, așa cum s-a confirmat în oasele metatarsiene fetale de șobolan de cultură, prin inhibarea proliferării și diferențierii condrocitelor în timp ce induc apoptoza condrocitelor plăcilor de creștere [27].

Implicațiile axei GH-IGF1 în AJI

Hormonul de creștere (GH) este o proteină constituită din 191 de aminoacizi care este secretată în principal de celulele somatotrofe ale hipofizei anterioare. GH potențează acțiunea anabolică asupra mușchilor, a osului și acțiunea catabolică asupra țesutului adipos [31]. Este susținută ipoteza potrivit căreia inflamația în sine afectează capacitatea GH de a-și media funcțiile anabolice [97]. Deși sunt disponibile noi opțiuni terapeutice pentru a controla inflamația, există încă 10-20% dintre pacienții cu forme severe de boală care prezintă tulburări de creștere continue. Acestea finisează cu o statură compromisă la vârsta de adult [18].

Deși multe dintre efectele anabolice ale GH sunt mediate prin stimularea factorului 1 de creștere al insulinei (IGF-1) eliberată de hepatocite, GH are, de asemenea, efecte directe asupra altor țesuturi. Unul dintre efecte este producția extrahepatică de IGF-1 care poate acționa ca un semnal paracrin/autocrin în țesuturile țintă [97].

IGF1 este un hormon polipeptidic implicat în diferențierea, proliferarea și apoptoza celulară. IGF1 este transportat în principal în sânge într-un complex ternar cu proteina 3 de legare a IGF (IGFBP3). Acest complex stabilizează IGF1 astfel încât clearance-ul său este redus și furnizarea sa către celulele țintă este prelungită [20].

Axa GH-IGF și sistemul IGF la copiii cu inflamație cronică pot fi alterate de mai multe mecanisme, cum ar fi insuficiența GH/IGF-1, rezistența GH/IGF-1, reglarea negativă a receptorilor GH/IGF, perturbarea căilor de semnalizare ale GH/IGF sau dereglarea proteinelor de legare a IGF (IGFBP) [8]. Mai multe studii au demonstrat interacțiunea dintre IGF-1 și citokinele proinflamatorii, care sunt de obicei crescute la pacienții cu AJI. S-a demonstrat că citokinele legate de inflamație, inclusiv TNF- α , IL-1 β și IL-6, dereglează semnalizarea intracelulară indusă de IGF-1 în condrocite. Mai mult decât atât, nivelurile serice crescute de IL-6 au fost asociate cu niveluri scăzute de IGF-1 circulant și întârziere de creștere într-un model de șoarece transgenic, iar IL-6 seric a fost invers corelat cu nivelurile de IGF-1 la copiii cu AJI sistemică [98].

Rolul hormonilor și al factorilor de creștere sunt interconectați, fiind adesea implicați în aceleași funcții celulare, ducând la interacțiuni între căi și demonstrând roluri bifuncționale [99].

Mai multe studii au demonstrat scăderea nivelului de IGF-1 la copiii cu AJI în comparație cu copiii sănătoși. Cu toate acestea, întrucât durata bolii AJI a variat foarte mult și numărul de pacienți cu AJI incluși în aceste studii a fost relativ scăzut, diferențele legate de sex nu au fost examinate [98]. Astfel, rămâne de elucidat dacă există distincții în nivelurile de IGF-1 între băieți și fete cu AJI și dacă nivelurile de IGF-1 diferă în cazurile precoce de boală față de AJI stabilită.

Diagnosticul diferențial contemporan în cazul unui copil cu IGF-1 scăzut și o secreție adecvată de GH într-un test de stimulare, după excluderea cauzelor dobândite, include următoarele tulburări: disfuncție neurosecretorie a GH; condiții genetice cu o sensibilitate normală la GH și insensibilitate la GH [22].

Administrarea GH la copiii diagnosticați cu AJIs cu proces inflamator în curs de desfășurare tratată cu glucocorticoizi poate duce la o accelerare a vitezei de creștere. Scorul SDS pentru talie a crescut semnificativ la pacienții cu AJI în timpul tratamentului cu GH [30]. Totuși, această strategie este o modalitate relativ inefficientă de a crește statura către vârsta de adult și poate fi însoțită de rezistență severă la insulină cu risc de afectare a toleranței la glucoză, inclusiv risc sporit pentru dezvoltarea diabetului [100].

Vârsta fragedă și/sau întârzierea maturării osoase sunt adesea raportate ca predictor de răspuns bun de creștere la tratamentul cu GH și indică un potențial bun pentru un catch-up al înălțimii [30].

Impactul tratamentului AJI asupra procesului de creștere

Publicațiile anterioare au arătat că îmbunătățirea creșterii se datorează unui control al activității bolii [101]. Studii recente sugerează că DMARD și bDMARD atenuează tulburările de creștere la copiii cu AJI [9].

Din studiile efectuate la copii afectați de leucemie limfoblastică acută, metabolismul osos după tratamentul cu doze mari de *Metotrexat* (MTX) este perturbat, ducând la reducerea creșterii osoase și pierderea osoasă. Pe baza acestor observații, pacienții copii și adolescenți care suferă de AJI și care primesc MTX pe perioade lungi ar putea fi expuși riscului de suprimare a creșterii scheletice. Din păcate, nu se cunosc multe despre modul în care MTX afectează căile majore de semnalizare în osificarea endocondrală. În general, rezultatele studiului prezentate de Caron și colab. pe modelul de experimente pe animal de laborator arată că *Naproxenul* și MTX au o acțiune profundă asupra osificării endocondrale în timpul dezvoltării plăcii de creștere, morfologie aberantă a osului subcondral și lungime redusă a osului [29].

Medicamentele biologice imunomodulatoare oferă un tip relativ nou de tratament antiinflamator constând din proteine care inhibă selectiv efectele citokinelor. Aceste medicamente, care vizează TNF α , IL1b sau IL6, au arătat rezultate promițătoare și sunt potențiale terapii care pot restabili creșterea osoasă longitudinală la copiii care suferă de boli inflamatorii cronice [16].

Cu toate acestea, nu se știe cert dacă supraproducerea TNF poate provoca întârzierea creșterii osoase, dar studiile raportează că tratamentul anti-TNF la pacienții cu AJI poate ameliora creșterea liniară [27].

Dirijarea agresivă a procesului inflamator folosind imunomodulatori (de exemplu, azatioprină, metotrexat) și terapie cu anticitokine (de exemplu, infliximab, etanercept, adalimumab), minimizând utilizarea GCS pentru a obține un control adecvat al inflamației și optimizarea nutriției poate fi asociată cu îmbunătățirea markerilor axei GH-IGF și sunt esențiale pentru asigurarea creșterii normale și a dezvoltării pubertare [13].

Comorbiditățile autoimune hipotalamo-hipofizare

Rolul autoimunității în patogeneza afecțiunilor hipofizare este puțin înțeles [102]. Interacțiunea complexă dintre sistemele endocrin și imunitar provoacă apariția endocrinopatiilor în urma unor afecțiuni inflamatorii severe și, la rândul său, tendința de a dezvolta inflamația ca o complicație a bolilor endocrine. Totuși, glandele endocrine pot fi, de asemenea, implicate direct

de procese infecțioase și inflamatorii, atât în cursul tulburărilor sistemice, cât și sub formă de boli specifice organelor sau chiar celulelor specifice [103, 104].

Axa hipotalamo-hipofizară (HP) este regulatorul central al acțiunii endocrine, controlând funcția unui număr de glande endocrine, inclusiv tiroida, suprarenale, gonadale și sistemul hormon de creștere (GH)/ IGF-1 , care modulează o multitudine de procese fiziologice [31, 99].

Contribuția fenomenelor autoimune la disfuncția hipofizei sau hipotalamusului este departe de a fi dezvăluită și, de asemenea, căile specifice ale hipofizitei sunt puțin înțelese până în prezent, mai ales pentru populația pediatrică [105].

Studiul hipofizitei reprezintă un domeniu în continuă schimbare și evoluție, cu progres lent în înțelegerea mecanismelor patologice inflamatorii [103].

Hipofizita primară este rară la copii și adesea considerată o afecțiune autoimună, în urma evidenței infiltrației limfoplasmocitare în glanda pituitară și detectarea anticorpilor anti-hipofizari prin imunofluorescență indirectă [104, 105]. Hipofizita poate duce la insuficiență hormonală hipofizară cu complicații potențial letale [103].

Diagnosticul este foarte dificil de stabilit datorită prezentării variabile în rândul pacienților și, de asemenea, la același pacient între fazele acute și cronice ale bolii, și din cauza absenței unor constatări clinice, de laborator și radiologice patognomonice care fac obligatorie examenul histologic pentru diagnosticul definitiv [106].

Manifestările clinice tipice asociate cu faza acută/subacută a hipofizitei autoimune includ cefalee, greață și tulburări de vedere (50-70%) cu debut rapid, cauzate de comprimarea structurilor neurologice adiacente de către hipofiza mărită. Funcția pituitară poate fi afectată încă din stadiile incipiente ale bolii, de obicei cu deficiențe hormonale izolate (ex.: ACTH). Aproximativ 30% din cazuri prezintă semne și simptome de hiperprolactinemie [107].

Hipofizita autoimună (HA) este un proces autoimun al glandei pituitare, care este mai puțin frecvent la copii [108]. Se împarte în trei tipuri în funcție de zona specifică hipofizară implicată: adenohipofizita, în care este implicată doar glanda pituitară anterioară, infundibulo-neurohipofizita, când inflamația implică lobul posterior și panhipofizita când boala implică global atât lobul anterior, cât și cel posterior și infundibulul [105].

Prezența autoanticorpilor hipofizari (APA – *anti-pituitary antibodies*) a fost detectată în diferite tulburări hipofizare [102]. Evaluarea APA poate contribui, dar nu este suficientă per se la definirea diagnosticului, deoarece majoritatea pacienților cu HA sunt APA+, în diferite titruri și prevalențe [106, 107].

Un studiu prospectiv unicentric a evaluat axa hormonului de creștere (GH) și prevalența anticorpilor anti-hipofizari la copiii cu boală celiacă. Ca și în cazul AJI, acești copii pot avea alte

tulburări autoimune asociate, cum ar fi hipotiroidismul, boala hepatică autoimună, diabetul zaharat tip 1 etc. Anticorpilor anti-hipofizari au fost observați în valori semnificative la 55,5% din cazuri. Potrivit grupului de autori, pacienții cu boala celiacă cu deficit de hormon de creștere de cel puțin 1 an și care au remisie imunologică, dar care nu au o creștere, trebuie evaluați pentru prezența hipofizitei [109].

Deoarece AJI reprezintă și ea o boală autoimună, se poate presupune că un proces autoimun poate viza și somatotrofele pituitare, provocând deficit de hormon de creștere.

Aspectele statutului nutrițional în AJI

Țesutul adipos este, de asemenea, o țintă pentru acțiunile factorilor de creștere și hormonilor centrali și periferici. GH și IGF-1 sunt implicați în reglarea diferențierii și proliferării adipocitelor și, în plus, hormonii sexuali influențează țesutul adipos în numeroase moduri diferite, cum ar fi expresia și funcția genelor. [99]. Atât GH cât și IGF-I au efecte directe asupra proliferării și diferențierii adipocitelor, iar acest sistem este implicat în interacțiunea dintre țesutul adipos, ficat și hipofiză [110].

Indicele de masă corporală (IMC) și indicele de masă triponderal (ITP) sunt măsurători antropometrice utilizate pentru a evalua adipozitatea corporală în diferite grupe de vârstă [111, 112]. Una dintre metodele fezabile și, cu siguranță, cea mai utilizată pentru screening-ul excesului de greutate este IMC-ul [113]. ITP-ul este prezentat ca o metodă alternativă la indicele de masă corporală și este la fel de puternic ca IMC în prezicerea obezității, și în special a adipozității abdominale [114]. Conform unor studii, experții afirmă că ITP-ul poate oferi informații mai precise care reflectă compoziția corpului [112, 115].

Pornind de la ipotezele formulate în studiul artritei reumatoide, noi cercetări au vizat corelațiile dintre statutul nutrițional și caracteristicile AJI. La adulții cu artrită reumatoidă (AR), obezitatea a fost asociată cu o activitate înaltă a bolii, o scădere a șanselor de a obține remisie și o calitate afectată a vieții. În mod paradoxal, unele studii au relevat o relație inversă între IMC și riscul de progresie radiografică în AR. Mai mult, un studiu transversal a arătat că, pe lângă obezitate, greutatea insuficientă a fost asociată și cu o activitate crescută a bolii în AR [116].

Fiind unul dintre cei mai des utilizați indicatori de evaluare a obezității, indicele de masă corporală (IMC) se bazează pe constatarea că greutatea corporală este proporțională cu înălțimea la pătrat la adulți. Cu toate acestea, deoarece copiii și adolescenții sunt încă în stadiul de creștere și dezvoltare, greutatea lor nu este proporțională cu înălțimea lor la pătrat, ceea ce subminează validitatea IMC [117].

În alt context, influența IMC asupra activității bolii AJI a fost slab studiată [116]. În baza registrelor de maladii reumatice, apare posibilitatea studierii și analizei statutului nutrițional la copii cu AJI. Datele sumarizate sunt prezentate în tabelul A.1.2 din anexe.

Studiul realizat de către Neto et al. este printre primele cercetări care identifică o asocierie independentă între greutatea scăzută și activitatea ridicată a bolii în AJI. Mecanismul de bază al acestei asocieri este încă neclar, deși autorii emit ipoteza că boala activă poate afecta creșterea în greutate a copilului. IMC redus poate fi rezultatul unei inflamații sistemice cronice ridicate care poate duce la cașexie, în special, la scăderea poftei de mâncare, pierderea masei slabe și creșterea ratei metabolice [116].

Utilizarea numai a IMC ca marker al obezității nu face distincție între grăsime și masa musculară și nu distinge distribuția grăsimii corporale [110].

În cele din urmă, IMC are o incapacitate inerentă de a distinge între masa slabă și cea grasă. Astfel, evaluarea compoziției corpului printr-o altă metodă, cum ar fi analiza impedanței bioelectrice, ar fi fost mai precisă pentru a evalua masa corporală [116].

Datorită limitării IMC-lui în distingerea masei adipoase de mușchi, ITP a fost propus ca un nou indicator pentru o mai bună evaluare a adipozității la copii și adolescenți [118].

ITP este calculat prin $\text{greutate}/\text{înălțime}^3$ (kg/m^3) [112]. Valori limită permit utilizarea mai precisă decât IMC în evaluarea obezității la copii și adolescenți [114].

ITP a fost raportat a fi o estimare mai precisă a grăsimii corporale decât IMC-ul. Este sugerat a fi un indicator mai bun care ar putea înlocui IMC la copii și adolescenți. Peterson et al. au descoperit că la adolescenți, ITP a fost mai stabil cu vârsta, mai precis în estimarea procentului de grăsime corporală și a fost mai simplu de utilizat în comparație cu IMC. Unele studii au comparat eficacitatea ITP și IMC în identificarea factorilor de risc cardiometabolici la adolescenți, raportând ITP ca un predictor mai bun [112, 117].

Conform celui de-al cincilea studiu al sistemului de supraveghere școlar, intitulat Supravegherea copilăriei și adolescenței și prevenirea bolilor netransmisibile la adulți (CASPIAN-V), în general, ITP a fost un predictor mai bun al sindromului metabolic decât IMC la ambele sexe. ITP poate fi considerat un indice antropometric adecvat pentru studiile mari pe populație în grupa de vârstă pediatrică [111].

Un alt grup de autori a concluzionat într-un review sistematic că, per general, ITP a avut rezultate similare în comparație cu IMC și alți indicatori în prezicerea sindromului metabolic în majoritatea studiilor incluse. De asemenea, ITP a fost sugerat a fi un instrument util atunci când este utilizat în combinație cu alți indicatori de adipozitate (de exemplu, IMC și circumferința taliei) pentru identificarea sindromului metabolic [118, 119].

Într-un alt context metabolic, și anume rezistența la insulină, este comparată eficiența ITP versus IMC în studiul realizat de Matsuo și colab. Astfel, autorii subliniază că ITP nu a prezentat o acuratețe predictivă superioară pentru screening-ul insulinorezistenței la adolescenții supraponderali în comparație cu IMC. ITP și IMC au prezentat valori similare de sensibilitate și specificitate pentru băieți, iar în grupul fetelor - o capacitate de predicție ușor superioară pentru insulinorezistență [113].

Prin urmare, ITP necesită doar un singur criteriu de examinare în funcție de sex (adică, nu este nevoie de praguri specifice sexului și vârstei). În plus, ITP părea să funcționeze similar cu IMC pentru identificarea anumitor situații clinice (ex.: sindrom metabolic, insulinorezistența). Cu toate acestea, utilizarea clinică a ITP vs IMC în copilărie, pentru a prezice anumiți factori de risc cardiovasculari crescuți în vârsta pediatrică sau mai târziu la cea adultă, nu este încă definitivă și necesită studii suplimentare, în special cele cu un design longitudinal [118].

Cu toate acestea, actualmente lipsesc studii care ar evalua comparativ utilitatea IMC vs ITP în populația pediatrică cu afecțiuni reumatologice sau autoimune, respectiv în artrita juvenilă idiopatică. Având în vedere importanța unei depistări precoce a factorilor de risc cardiovasculari și/sau metabolici, sunt necesare studii suplimentare, longitudinale, prospective care să analizeze acuratețea screening-ului acestor markeri.

1.4. Considerații privind hormonii gonadali în procesul autoimun reumatic

Pubertatea este o etapă definitorie a dezvoltării umane în care creșterea se termină și începe capacitatea de a se reproduce. O înțelegere a evenimentelor care duc la pubertate evidențiază faptul că aceasta este punctul culminant al unui proces de activitate scheletică și gonadală care a fost în desfășurare încă de la concepție. Deși există o variație naturală în schimbările survenite în timpul pubertății, procesele de bază sunt comune tuturor ființelor umane sănătoase [24, 120].

Se cunoaște că debutul pubertății este dimorf din punct de vedere sexual [121]. Studiile recente au pus în evidență că vârsta medie de debut a dezvoltării telarhei este de 10,9 ani la fete și vârsta medie de creștere a volumului testicular mai mult de 4 ml la băieți este de 11,6 ani [122].

În populația generală, pubertatea tardivă afectează aproximativ 2% dintre adolescenți [24]. Pubertatea tardivă este definită ca absența semnelor de dezvoltare pubertară, precum dezvoltarea sânilor la fete și volum testicular > 3 ml la băieți, mai târziu decât corespunzător unei vârste mai mare cu 2 DS decât media pentru apartenența etnică și circumstanțele socioeconomice [122]. Hipogonadismul se referă la un sindrom clinic cauzat de o perturbare la orice nivel a axei hipotalamo-hipofizo-gonadale [123].

Evaluarea clinică a pubertății în artrita juvenilă idiopatică

Investigarea relației dintre hormonii sexuali și inflamație este importantă pentru înțelegerea cauzei bolilor autoinflamatorii. Multe studii clinice nu iau în considerare sexul sau genul în criteriile de includere. Din punct de vedere istoric, mai puțin de 10% din studiile imunologice au analizat datele în funcție de sex. Absența luării în considerare a sexului în cercetare este deosebit de importantă pentru studiul bolilor autoimune, care sunt mai răspândite la femei [124].

Bolile cronice din copilărie pot întârzia pubertatea, mai ales dacă au debut prepubertar sau sunt atât de prelungite și severe încât duc la malnutriție cronică, progresivă [57]. Fiziopatologia întâzierii pubertare în boala cronică este variabilă, frecvent multifactorială și în unele cazuri, nu este bine stabilit [36]. Stagnarea creșterii și afectarea maturării sexuale sunt manifestări frecvente ale bolilor cronice în populația pediatrică, îndeosebi în cadrul afecțiunilor reumatologice cronice, cum ar fi AJI [125]. Pentru afecțiunile prezente încă din copilărie, cronicitatea și severitatea bolii contribuie la tulburările pubertății în adolescență [122].

La copiii cu afecțiuni articulare cronice, există o corelație puternică între activitatea bolii și vârsta pubertății [126]. Controlul inflamației, biologic menținut, în perioada de copilărie tardivă poate determina inducerea pubertății în termeni optimi (sau debut tardiv) pentru vârsta cronologică, este de obicei timpurie pentru înălțimea lineară. Astfel, se cunoaște că la copiii cu hipostatură, care încep pubertatea la o vârstă normală, dar la o înălțime mică, ajung să aibă o statură mică la vârsta de adult [100].

Asocierea dintre hipogonadismul hipogonadotrop și artrita cronică juvenilă a fost rar raportată în literatură [123].

Rolul vârstei pubertare ar trebui, de asemenea, luat în considerare, deoarece pacienții cu AJI și alte boli inflamatorii prezintă adesea întârziere pubertară sau progresie pubertară lentă. Pubertatea se caracterizează prin mărirea plăcii de creștere, grosimea corticală osoasă crescută și mineralizarea trabeculară îmbunătățită [96]. Mai mult decât atât, pubertatea întârziată este asociată cu o reducere a masei osoase de vârf cu posibilitatea unei fragilități osoase concomitente sau indusă ulterior [18].

Câteva studii recente au descoperit că timp de 2-3 ani după controlul activității bolii și suspendarea tratamentului cu glucocorticoizi, unii pacienți își pot restabili potențialul de creștere genetică și aproape să-și atingă înălțimea finală estimată. Activitatea inflamatorie persistentă, greutatea scăzută și tratamentul cu glucocorticoizi pot duce la niveluri scăzute de IGF-1, care provoacă modificări ale secreției de hormoni de creștere și gonadotropine și duc la întârzierea pubertară la copiii cu AJI [57].

Implicarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale în AJI

Diferența marcantă a prevalenței și incidenței bolilor autoimune între sexe reprezintă una dintre cele mai enigmatice observații din mozaicul autoimunității [127].

Hormonii sunt, în mare măsură, responsabili pentru comunicarea integrată a mai multor sisteme fiziologice responsabile de modularea creșterii și dezvoltării organismului [128]. În timpul pubertății, axa hipotalamo-hipofizară-gonadală este activată, ceea ce duce la creșterea nivelului de hormon luteinizant (LH), hormon de stimulare a foliculilor (FSH) și steroizi sexuali (testosteron și estradiol) [31, 129].

Mecanismul de bază al impactului negativ asupra pubertății a fost evaluat în câteva studii experimentale. S-a demonstrat că citokinele inflamatorii inhibă hormonul de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) și secreția de hormon luteinizant (LH) la femelele de șobolan. Aceste rezultate pot sugera, de asemenea, un impact al citokinelor asupra scăderii răspunsului gonadelor la stimularea LH și FSH [122].

Estrogenul exercită un alt efect important asupra plăcii de creștere; accelerează senescența plăcii de creștere aparent prin epuizarea fondului de celule progenitoare condrocitelor. Acest fenomen are implicații clinice importante[23].

Studiul, realizat de către Ferreira et al., a fost primul care a sugerat o reducere a rezervei ovariene, care nu este asociată cu axa hipotalamo-hipofizară-gonadală, la pacienții cu AJI în timpul vârstei reproductive [130]. Alte descoperiri ale studiului au sugerat că, chiar și la șase luni după suspendarea tratamentului cu glucocorticoizi, copiii cu forme mai severe de AJI și cu expunere la doze mai mari de glucocorticoizi sunt încă susceptibili la înălțime scăzută și pubertate întârziată. Deși menarha nu a fost întârziată, maturizarea sexuală a avut loc mai lent și treptat la aceste paciente [57].

Întrucât implicarea articulației temporomandibulare devine tot mai frecventă în ultima perioadă, studiul realizat de către Farook et al. vizează implicarea estrogenilor în artrita cu afectare temporomandibulară. Astfel, autorii prezintă că estrogenii manifestă un rol semnificativ în cauzarea mai multor probleme de sănătate orală, cum ar fi degenerarea articulației temporomandibulare, gingivitei, a bolilor parodontale și disfuncția articulației temporomandibulare. Deși cercetările anterioare sunt inconsecvente, studii mai recente sugerează că nivelul redus de estrogeni poate contribui la dezvoltarea tulburărilor articulației temporomandibulare. Relația dintre hormonii sexuali și sănătatea mintală poate declanșa o cascadă de evenimente care culminează cu dezvoltarea diferitor afecțiuni psihologice și somatice, cum ar fi anxietatea generalizată, depresia, bruxism parafuncțional și simptome somatice. Acest lucru, la rândul său, poate exacerba nivelul de stres, ducând la o secreție crescută de corticosteroizi, care

poate intensifica răspunsul inflamator și poate contribui la manifestarea simptomelor asociate cu tulburările articulației temporomandibulare [131].

Fibroza ovariană joacă un rol important în procesele fiziologice și patologice ale ovarelor. Acest fenomen poate provoca insuficiență ovariană prematură prin reducerea funcției ovariene. Procesul de inflamație este legat de producerea de citokine, chemokine și de deteriorarea asociată indusă de leucocite. TNF- α este o citokină importantă care joacă un rol important în leziunea de reperfuzie a ischemiei ovariene. O creștere a nivelului de TNF- α în ovare determină o infiltrare cu leucocite și duce la afectarea țesutului ovarian, ulterior la o scădere a rezervei ovariene. Studiul, prin care s-a analizat acțiunea preparatului biologic Adalimumab asupra funcției ovariene, a demonstrat că poate ajuta la păstrarea rezervei ovariene la femeile de vârstă reproductivă care suferă de boli inflamatorii cronice [132, 133].

În cazul populației masculine, hipogonadismul poate rezulta dintr-o tulburare testiculară primară (hipogonadism primar) sau poate apărea secundar unei disfuncții hipotalamo-hipofizare (hipogonadism hipogonadotrop). Deși este o tulburare endocrină comună, prevalența exactă a acestei boli este necunoscută [123].

Androgenul primar, testosteronul, este sintetizat din colesterol și alți precursori în celulele Leydig ale testiculelor (>95% la bărbați cu unele contribuții suprarenale) sub controlul axei hipotalamo-hipofizare-gonadale, unde sub acțiunea hormonului de eliberare a gonadotropinei se stimulează eliberarea hormonului luteinizant (LH) de la nivelul celulelor gonadotrofe [26, 31]. Testosteronul este eliberat în circulație și transportat în principal de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG) (44-60%) și se leagă slab de albumină sau alte proteine. Testosteronul liber (nelegat, până la 2% în circulație) este preluat de țesuturi pentru legarea de receptorii androgeni legați de membrană sau citoplasmatici cu semnalizarea celulară ulterioară [26, 128]. Cu toate acestea, unele dovezi sugerează posibilitatea unui mecanism alternativ la ipoteza „hormonului liber” în care proteinele receptorilor legate de membrană (de exemplu, megalina – un receptor endocitar al lipoproteinelor cu densitate joasă) au fost identificate în mai multe țesuturi, inclusiv la nivel musculo-scheletal. Totodată, capacitatea sa de a internaliza complexul de hormoni steroizi legați și să permită absorbția prin endocitoză rămâne încă de elucidat. O parte din testosteron este aromatizat în estrogeni. Metabolizarea finală a testosteronului are loc în ficat și rinichi, după care metaboliții inactivi sunt excretați cu urina [31, 128].

Testosteronul (T), globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG), testosteronul liber (FT) și testosteronul biodisponibil (BAT) sunt teste utilizate în mod obișnuit în endocrinologia pediatrică și toate necesită intervale de referință dependente de vârstă pentru interpretare [134].

Globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) este o glicoproteină produsă în ficat care transportă anumiți steroizi sexuali în circulație și reglează accesul acestora la celulele țintă. SHBG este prezentă în circulația fetală și în sângele din cordonul ombilical, unde nivelurile sunt similare la bărbați și femei. Nivelurile de SHBG sunt semnificativ crescute în circulația maternă datorită efectului estrogenilor placentari, în timp ce nivelurile din sângele din cordonul ombilical sunt scăzute și similare cu valorile din a doua zi de viață [31]. Nu se știe dacă SHBG joacă un rol fiziologic în timpul vieții fetale. Nivelurile de SHBG cresc substanțial de la naștere pe parcursul perioadei de sugar și copil mic, în timp ce unele studii indică valori neschimbate [26]. În timpul copilăriei, valorile sunt relativ stabile, dar apoi scad la pubertate, mai mult la băieți decât la fete. Motivul acestei schimbări nu este sigur, dar este, probabil, parțial de la androgeni despre care se știe că suprimă nivelurile de SHBG. Cu toate acestea, declinul este observat și la băieții cu hipopituitarism idiopatic sugerând mai degrabă controlul metabolic decât neuroendocrin. Nivelurile de SHBG la vârsta adultă sunt mai mari la femei decât la bărbați, ceea ce se datorează probabil estradiolului, deoarece se știe că administrarea de estrogen crește SHBG. Nivelurile de SHBG scad odată cu creșterea greutatei corporale și cresc odată cu pierderea în greutate [135]. Există mai multe tulburări care afectează nivelurile SHBG și înțelegerea acestor efecte poate fi importantă din punct de vedere clinic. Lipsesc studiile longitudinale, îndeosebi la copiii cu AJI sau alte afecțiuni reumatismale cronice.

În populația adultă, hipogonadismul este predominant la pacienții cu artrită reumatoidă sau lupus. Câteva studii au raportat că testosteronul seric scăzut este predictiv pentru artrita seronegativă. Cu toate acestea, asocierea dintre hipogonadismul hipogonadotrop și artrita juvenilă idiopatică este rară [123, 134].

Studiul realizat de către Maher et al., a avut drept scop de a studia maturitatea sexuală la băieți. În cadrul acestuia, s-a pus în evidență că stadiul G-4 de dezvoltare a organelor genitale la băieții cu AJI oligoarticulară a fost atins corespunzător vârstei cronologice, spre deosebire de băieții cu AJI sistemică, la care atingerea sa a durat ceva mai mult timp. Nu a fost înregistrat la băieții cu AJI cu debut poliarticular nici până la vârsta de 16 ani [136]. O limită a acestui studiu este reprezentată de lipsa studierii serologice a axei hipotalamo-hipofizare-gonadale ceea ce ar permite o analiză mai detaliată a pubertății tardive la băieții cu AJI.

Într-adevăr, artrita ar putea fi indusă și/sau provocată de un nivel scăzut de testosteron circulant. S-a demonstrat că pacienții diagnosticați cu hipogonadism prezintă un risc crescut de a dezvolta orice boală reumatică/autoimună mai frecvent decât populația generală. Apariția artritei în acest context de hipogonadism apare indiferent de cauza acesteia și este influențată în principal de insuficiența gonadală marcată cu niveluri scăzute de testosteron [123].

AJI, deși apare în vârsta pediatrică, își continuă evoluția în timpul vârstei reproductive. Cu toate acestea, nu există date sistematice privind funcția ovariană la pacientele cu AJI sau impactul hipogonadismului masculine asupra sănătății reproductive.

Rolul prolactinei în artrita juvenilă idiopatică

Conform datelor din literatură, prolactina împreună cu estrogenii sunt hormoni proinflamatori, iar nivelurile ridicate la femei explică proporția mare de femei:bărbați. Corelația hiperprolactinemiei cu indicii de activitate a multor afecțiuni reumatologice sunt încă contradictorii. Atât stările de hipoprolactinemie, cât și în egală măsură hiperprolactinemia poate să inducă diferite stări imunocompromise [137].

Hormonul prolactină (PRL) crește frecvent în circulația pacienților adulți cu artrită reumatoidă, dar rolul hiperprolactinemiei în activitatea bolii este neclar [138].

PRL este un hormon peptidic de 23 kD secretat în glanda pituitară, prin axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, sub efectul de inhibare a dopaminei [31].

Totodată, PRL are un efect imunostimulator recunoscut, inhibând în special selecția negativă a limfocitelor B autoreactive, promovând autoimunitatea. Drept rezultat, hiperprolactinemia a fost asociată cu mai multe boli autoimune, influențând patogeniza acestora. Deși mecanismele care implică această interacțiune nu sunt complet înțelese, s-a demonstrat că PRL poate influența comunicarea și reglarea celulelor imune [127, 139].

PRL acționează atât ca un hormon circulant, cât și ca citokină, pentru a regla funcția unei game largi de țesuturi, inclusiv cartilaj. PRL și receptorul PRL sunt exprimate în condrocite, unde acest hormon poate promova diferențierea și supraviețuirea. Acțiunea PRL asupra supraviețuirii condrocitelor poate fi relevantă în artrita reumatoidă. PRL este prezentă în lichidul sinovial al pacienților cu artrită reumatoidă, este produsă de celulele sinoviale și poate influența supraviețuirea cartilajului prin exercitarea efectelor imunoreglatoare [138, 140].

Important de menționat este faptul că acest hormon poate fi produs și în locații extra-hipofizare, cum ar fi decidua, ovar, prostată, glanda mamară, țesut adipos, creier și celule imunitare. Când este produs în situsuri extra-hipofizare, PRL are greutate moleculară și bioactivitate diferite [127].

Deși PRL nu este esențială pentru dezvoltarea și funcționarea normală a sistemului imunitar, este un hormon major legat de stres, care echilibrează homeostazia sistemului imunitar în contextul stresului, traumei și inflamației [138, 139].

Prolactina determină puternic răspunsurile imune înnăscute și adaptive, gestionând maturarea timocitelor CD4⁻ CD8⁻ la celulele T CD4⁺ CD8⁺, prin expresia receptorului IL-2. A fost raportată o corelație directă între nivelurile PRL și numărul de limfocite B și T CD4⁺ [140].

PRL exercită o mare influență în modularea sistemului imunitar, inhibând, în principal, selecția negativă a limfocitelor B autoreactive și a fost asociată cu patogeneza mai multor tulburări autoimune [127].

Hiperprolactinemia a fost detectată la mulți pacienți cu diferite boli autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, scleroza multiplă, boala tiroidiană autoimună, scleroza sistemică. Se consideră că hiperprolactinemia joacă un rol crucial în patogeneza bolilor [141, 142]. Câțiva agenți precum stresul, alăptarea, estrogenii, tireoliberina, polipeptidul intestinal vasoactiv și oxitocina, printre alții, acționează ca stimulatori ai eliberării PRL direct în lobul anterior sau prin reducerea acțiunii inhibitorii a dopaminei [143].

Manifestările clinice ale hiperprolactinemiei sunt diverse, dar de obicei specifice și ușor de recunoscut doar în adolescență, în timp ce în copilărie simptomatologia este de tip neurologic cu cefalee și deficit vizual. Odată ce prezența hipersecreției de PRL este identificată, se recomandă o evaluare suplimentară pentru a stabili cauza de bază pentru a păstra și a restabili potențialul normal de creștere în termeni prompti în perioada copilăriei [143].

Au fost raportate niveluri ridicate de PRL la 13-59% dintre pacienții cu sclerodermie sistemică. De asemenea, a fost găsită o corelație semnificativă între nivelurile hormonale și severitatea sclerozei cutanate, a plămânilor și a implicării cardiovasculare. În concluzie, s-a constatat că nivelul de PRL a corelat cu severitatea și activitatea bolii [127]. Identificarea activă a hiperprolactinemiei este de o importanță semnificativă pentru managementul și urmărirea de durată adecvată a pacienților [143].

Deși există date în literatură cu privire la hiperprolactinemie per ansamblu, nu există studii epidemiologice mari asupra acesteia la copii și adolescenți, îndeosebi cu artrită juvenilă idiopatică. Studiile disponibile rămân a fi limitate cu privire la manifestările clinice, corelațiile cu caracteristicile specifice ale AJI, precum și monitoring-ul pe termen lung.

1.5. Impactul procesului autoimun asupra patologiei tiroidiene în populația pediatrică

Hormonii tiroidieni (HT) reglează procesele fiziologice precum: creșterea scheletului și maturizarea sistemul nervos central, ritmul cardiac și contractilitatea, inclusiv cheltuielile energetice [144]. Îndeosebi, HT sunt esențiali pentru progresia coordonată a osificării endocondrale, acționând pentru a stimula genele care controlează maturarea condrocitelor și sinteza, mineralizarea și degradarea matricei cartilajului [145].

Axa hipotalamo-hipofizară-tiroidiană în AII

Nivelurile serice de HT sunt reglate în principal prin axa hipotalamo-hipofizaro-tiroidiană (HHT) [146]. Dezvoltarea și diferențierea glandei tiroide este direcționată prin exprimarea unor factori de transcripție specifici în foliculul tiroidian care mediază biosinteza hormonală [144].

Disfuncția tiroidiană include îndeosebi hipertiroidismul, hipotiroidismul, hipertiroidismul subclinic și hipotiroidismul subclinic [147]. Disfuncția tiroidiană poate fi dăunătoare sănătății și, dacă este lăsată nediagnosticată sau tratată, poate avea consecințe adverse grave și, în cazuri excepționale, poate fi fatală [148]. Boala tiroidiană autoimună (AITD), care include mai cu seamă tiroidita Hashimoto și boala Graves, este cea mai frecventă cauză a diferitelor disfuncții tiroidiene și se manifestă prin producerea de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene, a tiroglobulinei sau a autoantigenelor receptorilor de tirotropină [149]

Pe lângă manifestările clinice, testele de laborator sunt mai importante în definirea mai multor boli tiroidiene [150]. Indicatorii comuni de testare includ hormonul de stimulare a tiroidei (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4), triiodotironina liberă (fT3), tiroxina liberă (fT4) [151].

În studiul realizat de către Yamada et al, autorii au demonstrat clar modificări ale nivelurilor serice de TSH, fT4 și fT3 în funcție de vârstă și sex [146]. Prin urmare, aceste teste de laborator necesită intervale de referință (percentile) dependente de vârstă și sex pentru interpretare corectă.

Există modificări substanțiale ale nivelurilor de TSH și hormoni tiroidieni în timpul copilăriei, în special pentru fT3, care par să aibă legătură cu pregătirea pubertară [152, 153].

Debutul pubertății este influențat de funcția tiroidiană, iar HT fluctuează substanțial în perioada de dezvoltare pubertară. Cu toate acestea, trebuie clarificat în continuare modul în care HT se schimbă în anumite stadii de pubertate și modul în care influențează dezvoltarea pubertară la fete [154]. Pubertatea a fost însoțită de scăderea TSH, scăderea fT3 cu un vârf temporar la bărbați și o creștere temporară de fT4 în stadiul Tanner 3 pentru ambele sexe [155]. Bolile tiroidiene sunt mai probabil să apară la femei decât la bărbați la vârsta adultă, iar datele epidemiologice au dezvăluit efecte directe ale estrogenului asupra funcției tiroidiene și asupra reglării creșterii, precum și mecanismele potențiale ale acestora [153, 154].

Este important că atunci când se utilizează valorile percentilei 2,5-97,5 în fiecare an de viață și sex ca interval de referință, mulți pacienți care au fost clasificați ca având hipotiroidism subclinic folosind intervalul de referință al producătorului au avut funcție tiroidiană normală [146, 156].

De asemenea, unii autori au identificat o diferență în relația dintre TSH și cei doi hormoni tiroidieni fT3 și fT4 în copilărie, TSH mai mare fiind asociat cu fT3 mai mare, în timp ce a fost identificată o asociere inversă cu fT4. Asocierea pozitivă dintre TSH și FT3 în copilărie a fost evidențiată recent la copiii cu statut tiroidian limitrof [152].

Disfuncția tiroidiană clinică în AJI

Hipotiroidismul subclinic a fost definit ca prezența unor niveluri serice crescute de TSH, nivelurile fT4 fiind în limitele normale de referință [147]. În schimb, hipertiroidismul subclinic a fost definit ca prezența unor niveluri serice reduse de TSH cu niveluri normale de fT4 [146].

În cursul bolilor autoimune reumatoide, tiroidita autoimună este mai frecventă decât în populația generală [151, 157]. Din practica adulților, studiile pun în evidență faptul că, întrucât hipotiroidismul este frecvent observat la pacienții cu artrită reumatoidă, este important să se evalueze funcția tiroidiană pentru a asigura un tratament optim pentru artrita reumatoidă [84, 158]. Asocierea dintre artrita reumatoidă și boala tiroidiană autoimună este bine stabilită; cu toate acestea, majoritatea studiilor de literatură pe această temă sunt concentrate pe studii în cohorte de adulți [157, 159]

Asocierea dintre boala autoimună tiroidiană și bolile autoimune extratiroidiene a fost bine documentată [160]. În timp ce artropatiile și tulburările de țesut conjunctiv s-au dovedit a fi cele mai frecvente tulburări autoimune coexistente la adulții cu boală autoimună tiroidiană, boala celiacă și diabetul zaharat de tip 1 au fost cele mai răspândite în rândul copiilor și adolescenților cu boală autoimună tiroidiană. Bolile de piele, și anume vitiligo, au fost aproape egal reprezentate în rândul adulților și copiilor [32, 161].

Există doar câteva studii care evaluează relația dintre AJI și tiroidita autoimună. Unele studii măsoară valoarea TSH-ului, dar nu și a hormonilor tiroidieni, în timp ce altele determină nivelurile hormonilor tiroidieni, dar nu și nivelul TSH-ului [33]. Nivelul TSH poate fi utilizat ca test auxiliar pentru a evalua severitatea bolii la pacienții cu artrită reumatoidă și pentru a evalua funcția tiroidiană [84].

Majoritatea bolilor tiroidiene și artrita cronică sunt boli cu evoluție îndelungată și, din păcate, semnele precoce ale disfuncției tiroidiene nu sunt specifice și sunt adesea umbrite de manifestările clinice ale altor boli în absența testelor funcției tiroidiene [151, 160]. Un prognostic pe termen lung al AJI poate fi afectat de aceste comorbidități endocrine care conduc la scăderea calității și a duratei de viață [162].

Profilul autoanticorpilor antitiroidieni la pacienții cu AJI

Pentru excluderea patologiei autoimune a glandei tiroide, procesul de diagnostic se suplonește prin detectarea serică pozitivă a autoanticorpilor antiTPO și/sau antiTG, împreună cu modificări sugestive la ecografia tiroidiană [147, 163]

Studiile anterioare au raportat că aproximativ 13% din populația pediatrică generală este ANA pozitivă și fără martori este dificil de determinat dacă valorile mai scăzute de ANA raportate

în literatură sunt legate în mod specific de AJI sau sunt incidentale [164]. Astfel, relația dintre sistemul imunitar și axa hipotalamus-hipofizo-tiroidă este necesară de a fi evaluată [82].

Studiul efectuat de către Schulz în privința autoimunității tiroidiene relevă faptul că, în total, autoanticorpii investigați au avut valori mărite de 75 de ori (15%) la 63 de pacienți (13%) dintre toți participanții la studiu. Dintre aceștia, 40 de pacienți erau femei, iar 23 - bărbați. La 10 pacienți (2%) cel puțin - 2 și la 2 pacienți (0,4%) - cel puțin 3 autoanticorpi au avut valori serice crescute. În general, anti-TG a avut valori mărite la 3% dintre pacienți, cu puțin mai multe femei decât bărbați afectați. Anti-TPO a avut valori mărite la 4% dintre pacienți, în timp ce anti-TSH nu a fost prezent la niciun pacient. IgA anti-tTG și IgG anti-tTG au avut valori mărite la 2 pacienți (femei) fiecare, dintre care un pacient a avut ambele valori crescute. Un pacient avea doar IgG anti-tTG cu valori mărite în prezența nivelurilor generale normale de IgA [87].

Potrivit registrului Pharmachild, pacienții care au dezvoltat boală autoimună tiroidiană au fost mai des femei, FR pozitivi și ANA pozitivi decât pacienții care nu au dezvoltat boală autoimună tiroidiană, date confirmate prin analiză multivariabilă. Prevalența bolii autoimune tiroidiene observate în analiza registrului Pharmachild (1,1%) a fost mai mică în comparație cu ratele de prevalență raportate în majoritatea studiilor anterioare despre boala autoimună tiroidiană în AJI (5,0–44,4%). Aceste studii, totuși, au inclus și cazuri de boli autoimune tiroidiene subclinice bazate pe screening activ pentru nivelurile serice ale hormonilor tiroidieni (T3 și T4), a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) și a anticorpilor anti-tiroidieni [1, 165].

Un alt studiu recent realizat în Grecia (2023) prezintă o prevalență a bolii autoimune tiroidiene de 16.9% în rândul cohorței de pacienți cu AJI. Aceasta fiind echivalentă cu dublul prevalenței globale estimate a bolii Hashimoto de 7,5%. În rândul femeilor, prevalența a fost și mai mare, de 20%, ceea ce reprezintă valori mai ridicate decât prevalența globală de 17,5% [166].

Testarea anticorpilor tiroidieni este, de obicei, recomandată în prezența unor niveluri crescute de TSH și/sau prezența gușei [161]. Având în vedere faptul că simptomele tiroiditei Hashimoto pot apărea târziu în progresia bolii și că boala ar putea rămâne nediagnosticată ani de zile, unii autori propun ca screening-ul pentru anticorpi tiroidieni să fie inclus în panoul de examinări pentru pacienții cu AJI [160, 166].

Particularități de examinare ultrasonografică a glandei tiroide la copii

Gușa este considerată una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale tiroidei la copii și adolescenți. Gușa din copilărie este legată de riscuri crescute de cancer tiroidian la vârsta adultă, iar asocierea poate fi mai pronunțată la pacientele de sex feminin, datorită rolului critic al estrogenului în țesuturile tiroidiene [167].

Diagnosticul tiroiditei autoimune se ia în considerare atât în funcție de valorile crescute ale antiTPO și/sau antiTg, cât și în funcție de modificările caracteristice ecografiei tiroidiene [168]. Utilizarea ultrasonografiei tiroidiene pentru determinarea volumului tiroidian necesită criterii de referință fiabile [169]. Teoretic, se cunoaște că volumul tiroidian estimat cu ajutorul ultrasonografiei la copii și adolescenți corespunde suprafeței corporale [170]. Volumul tiroidian estimat ultrasonografic este strâns legat de vârstă, sex, pubertate, IMC, indicele suprafeței corporale (m^2) și aportul de iod alimentar [167].

Deși au fost publicate mai multe măsurători ale volumului tiroidian la copii și adolescenți, comparațiile dintre valorile raportate sunt dificile, din cauza dificultății de a obține măsurători longitudinale [170]. Volumul tiroidian este asociat cu mulți factori, dar valorile actuale de referință pentru volumul estimat al tiroidei la copiii cu un aport suficient de iod sunt nepotrivite și trebuie actualizate. Modificări moderate ale morfologiei tiroidei și creșteri accentuate ale procentului de grăsime corporală apar în timpul pubertății, pe măsură ce are loc o adaptare a organismului și dezvoltarea sexuală [167]. Evaluarea cu acuratețe a volumului tiroidian este ocazional crucial pentru diagnosticul bolilor tiroidiene autoimune, infecțioase și ereditare, în special la copii, datorită caracterului neinvaziv al ultrasonografiei [170].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica lotului general al cercetării

În cadrul cercetării pentru evaluarea axei hipotalamo-hipofizare la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, am planificat realizarea unui studiu în perioada 2017-2022, prin care ne-am propus să apreciem impactul proceselor inflamatorii autoimune asupra particularităților clinice și paraclinice în artrita juvenilă idiopatică.

Pentru realizarea scopului a fost planificat un studiu observațional descriptiv transversal, ulterior continuat prin studiu observațional analitic de cohortă. Studiile s-au desfășurat în cadrul Departamentului de Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și, respectiv, Secția de Reumatologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Studiul a inclus următoarele etape:

1. Metoda istorică, prin cercetarea datelor din literatură în bazele de date PubMed, NCBI la cuvintele cheie: artrita juvenilă idiopatică, stagnarea creșterii, pubertate întârziată, axa hipotalamo-hipofizară, anticorpi antihipofizari, copii. Ulterior, cu elaborarea planului cercetării prin definirea scopului și a obiectivelor cercetării, a volumului și a perioadei de cercetare;

2. Aprecierea eșantionului reprezentativ prin determinarea numărului de unități de observație; stabilirea criteriilor de includere și excludere; elaborarea chestionarului de cercetare și colectarea materialului primar;

3. Prelucrarea matematico-statistică în lotul general de studiu și subgrupele create în funcție de activitatea bolii, dezvoltarea fizică, durata bolii și tratamentul administrat;

4. Analiza rezultatelor obținute și corelarea cu datele din literatură;

5. Elaborarea concluziilor și recomandărilor.

Criteriile de includere au fost stabilite astfel: copii, diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică stabilit conform criteriilor ILAR/ACR, debutul bolii până la vârsta de 16 ani, acordul părinților și/sau îngrijitorilor la studiu, asentimentul copiilor mai mari de 14 ani.

Criteriile de excludere au fost grupate astfel: copii cu alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (lupus eritematos sistemic, febră reumatică acută, sclerodermie sistemică, dermatomiozită/polimiozită, vasculite sistemice), patologii endocrine (insuficiență hipofizară, hipotiroidism, diabet zaharat ș.a.), refuzul părinților/îngrijitorilor și/sau al pacientului de participare la studiu.

Numărul necesar de unități de observație incluse în studiu (copii cu artrită juvenilă idiopatică cu stagnare/retard al creșterii și copii cu artrită juvenilă idiopatică fără afectarea creșterii) s-a determinat în baza următoarei formule:

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

unde:

P_0 = Copii cu artrită juvenilă idiopatică. Conform datelor bibliografice, la copiii cu AJI, retardul creșterii survine în mediu, la 35-40% de cazuri ($P_0=0.40$).

P_1 = Copiii cu artrită juvenilă idiopatică. Presupunem, că în lotul de cercetare valoarea va fi de 80,0% ($P_1=0,80$).

$$P = (P_0 + P_1)/2=0.6$$

Z_{α} – valoarea tabelară, când „ α ” – pragul de semnificație este 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară, când „ β ” – puterea statistică a comparației de 90.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$

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

Introducând datele în formula, s-a obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.625 \times 0.375}{(0.45 - 0.80)^2} = 45$$

Astfel, lotul de cercetare pentru etapele ulterioare trebuie să includă cel puțin 45 de copii cu artrită juvenilă idiopatică cu stagnare/retard al creșterii. Lotul de control trebuie să includă cel puțin 45 de copii cu artrită juvenilă idiopatică fără afectarea creșterii.

Copiii din studiul observațional descriptiv au fost selectați în cadrul secției de Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în baza admisiei pe listele nominale și a consimțământului informat al părinților. Participarea la studiu a fost benevolă, în bază de consimțământ informat, semnat de către părinți/îngrijitor la studiu și asentimentul copiilor cu vârsta mai mare de 14 ani. Acordul informat a fost semnat după ce părinților și copiilor/pacienților li s-au adus la cunoștință scopul studiului, metodele, tehnicile utilizate în studiu, drepturile participantului, confidențialitatea datelor cu caracter personal, riscurile și beneficiile.

Studiul efectuat a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, prin procesul-verbal nr. 53 din 12 aprilie 2018.

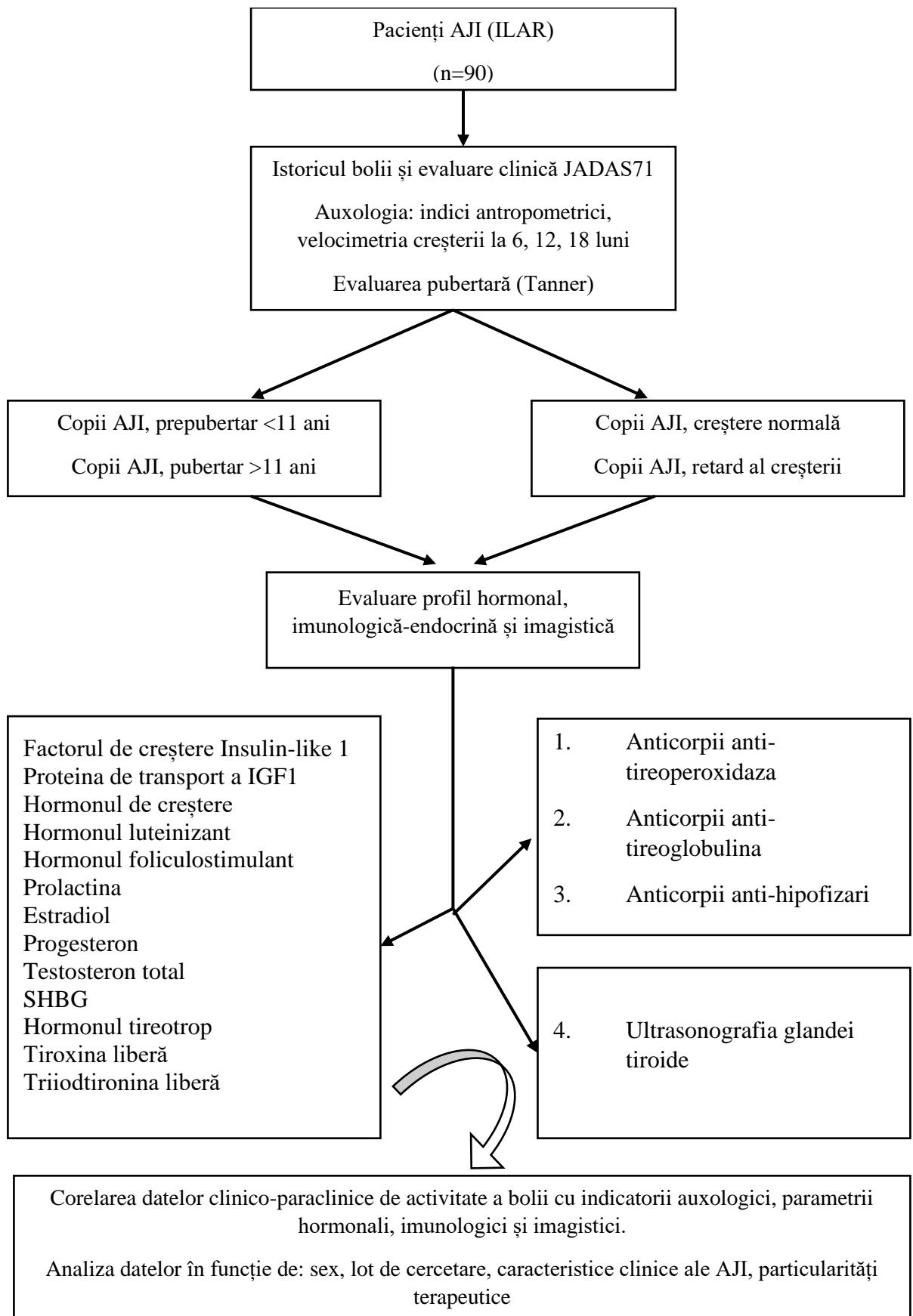


Figura 2.1. Design-ul cercetării

Protocolul cercetării a fost realizat prin utilizarea diferitor metode în funcție de etapa de realizare. Inițial, au fost aplicate *metode de observare epidemiologică și de acumulare a datelor informative*. Metoda de acumulare a datelor informative a fost realizată atât prin metode directe, cât și indirecte. Din cele directe, se enumeră *metoda observării, anchetarea, interviul și monitorizarea de durată* la 6 luni, 12 luni și 18 luni. *Metoda indirectă* a fost necesară pentru extragerea anumitor date din fișele medicale din cadrul IMSP IMȘC. Ulterior, informațiile colectate au fost supuse unor serii de *metode statistico-matematice* de prelucrare a datelor, cu analiza descriptivă detaliată a variabilelor, precum și testele de corelație a grupurilor de date. În ultima etapă a studiului s-a folosit și *metoda istorică*. În baza acesteia, s-au comparat rezultatele obținute cu rezultatele altor studii similare. Fenomenele evidențiate au argumentat concluziile și implicațiile practice adiacente.

2.2. Metodele de colectare a datelor primare

Chestionarul elaborat pentru studiu

Pentru gestionarea datelor a fost elaborat un protocol complex de examinare a pacienților. Chestionarul cuprinde un set de 129 întrebări și este structurat pe mai multe compartimente: date generale, diagnostic și istoricul bolii, auxologie, evaluare pubertară, evaluare clinică, particularități clinice endocrine, date de laborator și date imagistice.

Datele generale cuprind – vârsta (în ani, calculat matematic conform formulei $D_{\text{curentă}} - D_{\text{nașterii}}/365.25$, exprimată în valori decimale), sexul și lotul repartizat în cercetare. Pacientul a fost încadrat în lotul de cercetare dacă prezintă retard al creșterii și, respectiv, în lotul de control au fost încadrați copiii cu artrită juvenilă idiopatică fără retard al creșterii.

Diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică a fost stabilit în baza criteriilor ILAR - Liga Internațională de Combatere a Reumatismului. Vârsta la debut a fost exprimată în ani, fiind calculată matematic conform formulei $D_{\text{debut}} - D_{\text{nașterii}}/365.25$, exprimată în valori decimale. Durata bolii a fost calculată în luni. Pacienții fiind grupați în 2 subgrupe: cei cu debut precoce (<1 lună) și cei cu AJI stabilită, care urmează tratament cu o durată mai mult de 1 lună.

Compartimentul de *auxologie* ilustrează datele antropometrice colectate și analizate conform bazei statistice OMS 2007, ca sistem de referință pentru toate grupele de vârstă și sex. Dinamica în timpul monitorizării a fost exprimată precum ΔSDS pentru talie și IMC. ΔSDS a fost apreciat în baza calcului matematic $\Delta\text{SDS} = \text{SDS}_1 - \text{SDS}_2$, unde SDS_1 reprezintă valoare pentru măsurarea curentă a taliei or IMC (la 6, 12 sau 18 luni), iar SDS_2 – valoarea măsurată la momentul înrolării în studiu.

Compartimentul de *evaluare pubertară* este destinat pentru aprecierea maturizării biologice în perioada de pubertate. Prin urmare, copiii mai mari de 11 ani vor fi examinați conform stadiilor Tanner.

Compartimentul de *evaluare clinică* pune în evidență prezența și gravitatea afectării musculo-scheletale specifice AJI. O particularitate clinică importantă la pacienții cu AJI este aprecierea factorilor de prognostic rezervat: afectarea cervicală, afectarea coxofemurală, prezența modificărilor radiologice. Un instrument obiectiv de apreciere a gravității bolii este și scorul JADAS71, care va fi apreciat la momentul înrolării pacientului în studiul curent.

Compartimentul ulterior – *particularitățile endocrine* – vizează identificarea comorbidităților endocrine strâns legate de afectarea axei hipotalamus-hipofizare-periferice, cu precădere tiroidiană, pubertară. Chestionarul variază în funcție de gender.

Un compartiment al chestionarului vizează aprecierea tacticii de tratament curente, dar și pe parcursul întregului istoric al bolii. Părinții/îngrijitorii au fost întrebați despre grupele de medicamente utilizate. În funcție de reactivitatea individuală a fiecărui pacient a fost atribuită categoria de „responderi” acelor pacienți care au răspuns cu eficacitate terapeutică la < 1 an de la inițierea tratamentului. Totodată, „non-responderi” sunt pacienții care nu au manifestat eficacitate clinică la > 1 an de la inițierea tratamentului. Pentru aprecierea tratamentului cu GCS, pacienții au fost regrupați în 3 categorii: non-utilizatori (cei care nu au administrat GCS), tranzitori (au administrat GCS pe o perioadă de < 3luni) și utilizatori îndelungați (pacienții ce au administrat > 3 luni, inclusiv pe parcursul studiului). Un criteriu important este aprecierea duratei tratamentului administrat, atât pentru GCS, DMARD (ex.Metotrexat), cât și a tratamentului biologic.

Metodele clinice

Datele antropometrice au fost colectate personal la momentul înrolării în studiu și la fiecare vizită repetată obligatorie – 6, 12 și 18 luni.

a) Greutatea/masa corporală a fost apreciată cu ajutorul cântarului medical electronic cu taliometru (Model Fazzini S7350HR) cu precizie 0,1 gr.

b) Talia la copiii mai mari de 2 ani a fost măsurată cu ajutorul taliometrului vertical (ADE MZ10023-3) conform protocolului.

c) Indicele de masă corporală (IMC) a fost calculat conform formulei și interpretat în baza standardelor OMS 2007/CDC.

d) Indicele triponderal (ITP) a fost calculat conform formulei: $ITP = \frac{\text{masa corpului (kg)}}{\text{talie(m)}^3}$. Pentru prima oară a fost studiat acest indice în cohortă de pacienți cu patologie reumatică cronică.

e) Evaluarea pubertară, dependentă de gender, în ambele cazuri a fost efectuată în baza stadiilor Tanner. La pacienții de sex masculin, pentru evaluarea clinică a genitaliilor a fost utilizat orchidometrul Prader (model GIMA), reprezentat în figura 2.2.

Examinarea a fost efectuată în totalitate în baza asentimentului copilului și permite evaluarea obiectivă a volumului testicular bilateral.

f) Scorul DAS28 – a fost apreciat conform formulei care vizează mai mulți parametri de activitate. Avantajul acestui indice este faptul că permite o interpretare neambiguă a activității bolii și permite comparația rezultatelor din diverse studii clinice.

g) Scorul JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) determină activitatea absolută a bolii în AJI. În dependență de numărul articulațiilor examinate, JADAS evaluează activitatea bolii pe un scor continuu de la 0 la 101 (JADAS-71), 0-57 (JADAS-27) sau 0-40 (JADAS-10). Modificările în scorul JADAS contribuie la clasificarea pacienților în baza răspunsului ACR-Pedi și posedă o specificitate înaltă în prezicerea reactivărilor și remisiei bolii.



Figura 2.2. Instrument clinic de evaluare obiectivă a volumului testicular la băieți

Metode paraclinice – testele de laborator

Investigațiile biochimice hormonale efectuate au fost indicate în funcție de câțiva factori: sex și vârsta subiecților, precum și analiza datelor auxologice colectate – pacienți cu retard al creșterii ori cu creștere normală. Astfel, au fost elaborate 6 paneluri de analize:

Panel 1 – destinat pentru subiecți cu vârsta < 11 ani, ambele sexe, cu creștere normală. Panelul include: factorul 1 de creștere al insulinei (IGF-1), proteina 3 de transport al factorului de creștere al insulinei (IGF-BP3), prolactina (PRL), hormon tireotrop (TSH), tiroxina liberă (fT4), triiodtironina liberă (fT3), anticorpii anti-tireoglobulina (anti-TG) și anticorpii anti-tireoperoxidaza (anti-TPO).

Panelul 2 - destinat pentru subiecți cu vârsta < 11 ani, ambele sexe, cu creștere normală. Panelul include aceleași teste precum în panelul 1, doar cu suplینirea analizei hormonului de creștere (GH) și aprecierea anticorpilor anti-hipofizari.

Panelul 3 - destinat pentru subiecți de gen feminin cu vârsta > 11 ani, cu creștere normală. Panelul include aceleași teste precum în panelul 1, doar cu suplینirea analizelor de evaluare a axei hipotalomo-hipofizare-pubertare, și anume: hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculo-

stimulant (FSH), estradiol total (E2), progesteron, testosteron total și globulina de transport a hormonilor sexuali (SHBG).

Panelul 4 - destinat pentru subiecți de gen feminin cu vârsta > 11 ani, cu retard al creșterii. Panelul include aceleași teste precum în panelul 3, doar cu suplinirea analizei GH și aprecierea anticorpilor anti-hipofizari.

Panelul 5 - destinat pentru subiecți de gen masculin cu vârsta > 11 ani, cu creștere normală. Panelul include aceleași teste precum în panelul 1, doar cu suplinirea analizelor de evaluare a axei hipotalomo-hipofizare-pubertare, și anume: LH, FSH, testosteron total și SHBG.

Panelul 6 - destinat pentru subiecți de gen masculin cu vârsta > 11 ani, cu retard al creșterii. Panelul include aceleași teste precum în panelul 5, doar cu suplinirea analizei GH și aprecierea anticorpilor anti-hipofizari.

Materialul recoltat a fost sângele venos din vena cubitală. Proba biologică a fost prelevată dimineața după 8-12 ore de pauză alimentară și efort fizic. Toate probele au fost păstrate în frigider ($t^{\circ}=+4^{\circ}\text{C}$) până la transportarea la laborator (timpul maxim admis fiind de 2 ore). În condiții de laborator, toate probele au fost centrifugate, apoi prelucrate. Unele probe, la necesitate au fost înghețate (ex.: analiza anticorpilor antihipofizari). Analizele sus-numite au fost realizate prin 2 metode: testare cantitativă prin chemiluminiscenta directă (CLIA) și imunofluorescenta indirectă (IIF).

Valorile obținute prin metoda CLIA au fost apreciate individual în cazul fiecărui subiect. Intervalul de referință a fost stabilit în corespundere cu sexul și vârsta pacientului, iar în cazul analizelor axei hipotalomo-hipofizare-pubertare - în funcție și de stadiul pubertar Tanner.

Prin metoda IIF a fost examinată analiza anticorpilor antihipofizari. Testul a fost efectuat la diluția serului de 1:10. Varianta de normă a fost considerat rezultatul negativ, iar patologic – în caz de rezultat pozitiv.

Metode imagistice

Aprecierea modificărilor structurale tiroidiene va fi apreciat prin înregistrarea rezultatelor obținute în urma ultrasonografiei glandei tiroide. Datele despre ecostructură, vascularizarea țesutului tiroidian și dimensiunile tiroidei vor fi corelate cu datele obținute prin aprecierea funcțională, dar și caracteristicile specifice ale AJI. Volumul tiroidian pentru fiecare lob a fost calculat prin formula $\text{Vol(ml)}=\text{adâncimea}*\text{lungimea}*\text{lățimea}*0,479*1\text{cm}$. Volumul total al glandei tiroide se calculează prin suma volumelor celor doi lobi tiroidieni. Valorile obținute sunt analizate în baza Z-score SDS pentru vârstă și sex. Valorile mai mici de -2SDS sau mai mari de

+2SDS sunt considerate variante patologice. Pentru analiza subiecților din diferite grupe de vârstă se va utiliza standardul de devieri sigmale pentru volumul tiroidian.

2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Datele acumulate în urma cercetărilor generale și speciale au fost prelucrate computerizat prin efectuarea unui calcul variațional, corelațional și discriminatoriu. Analiza datelor a fost efectuată cu ajutorul programelor statistice Office365 Microsoft Excel, Visual Studio Code; librăriile de statistică și *data science* NumPy, SciKit Learn, Altair.

Structura și dinamica fenomenelor cercetate au fost examinate prin utilizarea metodelor statistice cu aprecierea mediilor aritmetice (M), a devierilor standard (DS) și a intervalului de încredere (IÎ). Compararea statistică a datelor și determinarea testului de semnificație a permis aprecierea diferențelor dintre valorile medii și procentuale.

Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost estimată folosind criteriul t-Student. Pentru relevarea diferențelor statistice în frecvența variabilelor calitative (nominale, ordinale), ca prim pas s-a aplicat criteriul X². În cazurile în care restricțiile testului nu se respectau, s-a folosit testul exact Fisher (Fisher's Exact Test) [171].

Pentru identificarea diferențelor statistice în valori medii s-a aplicat criteriul t-student, iar în cazurile când se cerea compararea a 3 și mai multe valori, s-a efectuat analiza de varianță (ANOVA) unifactorială, cu calculul statisticii F.

Gradul de asociere corelativă dintre parametrii evaluați a fost estimat prin aplicarea coeficientului de corelație r (Pearson) [172].

Metoda ROC. Analiza curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic) este utilă în interpretarea nivelurilor sensibilității, specificității și pentru determinarea valorilor critice ale variabilelor testate [173].

Curbele de creștere - Lambda-Mu-Sigma (LMS) este metoda folosită de OMS și de CDC. Pentru construirea curbelor s-a folosit pachetul LMS ChartMaker Light. Au fost calculate centilele cu distribuție uniformă de la centila 2 la 98.

3. PARTICULARITĂȚILE PATTERNULUI ȘI VELOCIMETRIEI CREȘTERII LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

În materialul ce urmează, expus în capitolul 3, am prezentat analiza detaliată a lotului de cercetare. Observațiile identificate ne-au permis de a scoate în evidență specificul creșterii la copiii cunoscuți cu artrită juvenilă idiopatică. Cu ajutorul analizei statistice, vom prezenta subtilitățile procesului de creștere în funcție de particularitățile demografice și de caracteristicile de boală ale AJI.

3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu

În cadrul studiului descriptiv, au fost incluși 97 de copii cu diagnostic stabilit de AJI conform criteriilor ILAR. Copiii incluși în cercetare au fost selectați din pacienții admiși la internare în secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, în perioada 15 noiembrie 2017 – 15 octombrie 2018.

Vârsta copiilor investigați a cuprins perioada de 1-17 ani 11 luni și 29 de zile, vârsta medie fiind de 10,66 ani \pm 4,53 ani (Me=10,89 ani, Q₁=7,25ani, Q₃=14,72ani). Vârsta medie la debut în lotul general de studiu a fost de 6,73 ani \pm 4,08 ani (Me=6,29 ani, Q₁=3,35ani, Q₃=10,25ani). Durata bolii în lotul general a fost cuprinsă între valori de minim 0,04 ani până la 15,35 ani, cu o valoare medie de 3,96 ani \pm 3,91 ani (Me=2,93 ani, Q₁=0,62ani, Q₃=6,29ani). În figura 3.1 sunt reprezentate prin grafic de tip box-plot datele demografice generale din lotul de studiu.

Luând în considerație particularitățile de control neurohormonal al creșterii la diferite vârste lotul general de studiu a fost divizat în dependență de vârstă și pubertate în lotul 1 reprezentat de copii prepubertari, cu vârsta de până la 11 ani (n=52; 53,60%; 95% IC 43,68%, 63,53%) și lotul 2 – copii pubertari, cu vârsta mai mare de 11 ani (n=45; 46,39%; 95% IC 36,46%, 56,31%).

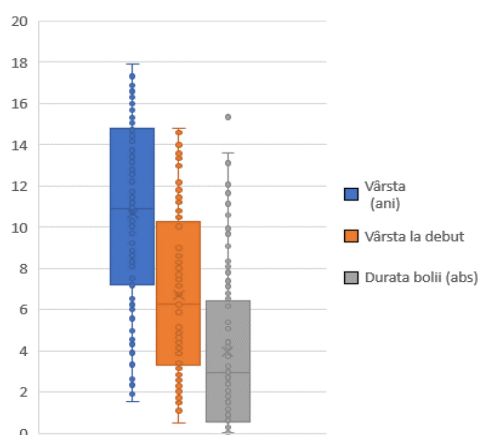


Figura 3.1. Indicatorii de vârstă în lotul general de studiu, ani

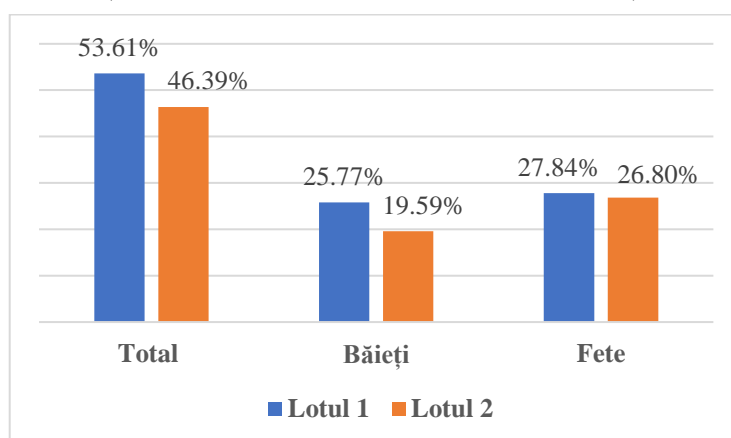


Figura 3.2. Distribuția lotului general de studiu în funcție de vârstă, sex și pubertate, %

Din lotul copiilor studiați, 53 au fost fete (54,63%; 95% IC 44,73%, 64,54%) și 44 au fost băieți (45,36%; 95% IC 35,45%, 55,26%). Distribuția după sexe în lotul general și în subloturile de studiu sunt ilustrate în figura 3.2. Diferențe statistice nu au fost înregistrate în loturile de cercetare ($\chi^2 = 0,33$; $p > 0,05$).

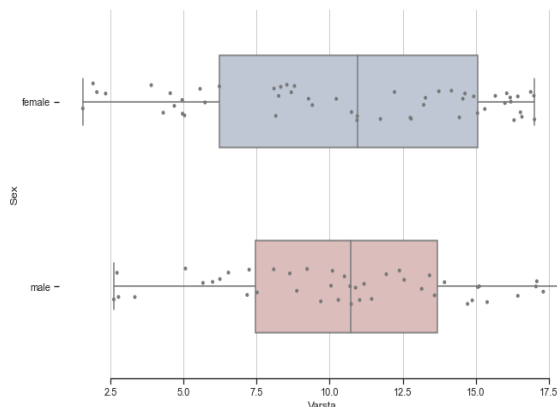


Figura 3.3. Indicatorii de vârstă în funcție de sexe, ani

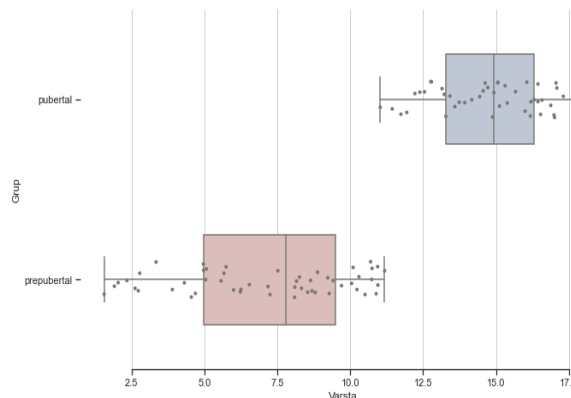


Figura 3.4. Indicatorii de vârstă în funcție de subloturile de studiu: L1-prepubertar; L2-pubertar, ani

Subtipurile de debut ale AJI în lotul de studiu

Conform clasificării ILAR, cel mai frecvent subtip de debut al AJI, în lotul general de studiu, a fost constatat forma oligoarticulară în 44,33% din cazuri (95% ÎI: 34,44%, 54,21%), urmată de forma poliarticulară seronegativă în 36,08% din cazuri (95% ÎI: 26,52%, 45,63%), iar debutul sistemic al AJI a fost diagnosticat în 12,37% din cazuri (95% ÎI: 5,81%, 18,92%). În tabelul A.3.2. este ilustrată incidența subtipurilor AJI în lotul general de studiu, precum și în funcție de vârsta și sexul pacientului.

Forma de debut a bolii în funcție de vârstă. În lotul L₁ - copii prepubertari a fost înregistrat, cel mai frecvent, debutul oligoarticular în 63,46% dintre participanții la studiu, urmată de forma poliarticulară RF- (21,15%) și forma sistemică (7,69%). În grupul L₂ - copii pubertari a fost constatată o altă distribuție, cu predominarea debutul poliarticular seronegativ (53,33%), ulterior - forma oligoarticulară (22,22%) și forma cu debut sistemic (17,78%). De asemenea, în lotul L₂ a fost identificat cu incidența de 2,22% - debutul poliarticular seropozitiv ($\chi^2 = 19,72$; $df=5$; $p=0,001$).

Forma de debut a bolii în funcție de sex. În lotul băieților a predominat debutul oligoarticular în 52,27% din cazuri, urmată de forma poliarticulară RF- (25%) și forma sistemică (13,64%). În grupul fetelor, cel mai frecvent diagnosticat a fost subtipul de debut poliarticular seronegativ (45,28%), ulterior forma oligoarticulară (37,74%) și forma cu debut sistemic (11,32%). Deși, în lotul băieților a fost mai frecvent diagnosticată forma sistemică decât la fete (13,64% vs 11,32%),

iar la fete forma poliarticulară seronegativă a avut o incidență mai mare decât în lotul băieților (45,28% vs 25,0%), diferențe semnificative statistice nu au fost înregistrate în loturile de cercetare ($\chi^2 = 5,92$; $df=5$; $p > 0,05$).

Analiza descriptivă a caracteristicilor de boală ale AJI

Conform caracteristicilor clinice și paraclinice, au fost evaluați indicii de activitate a bolii la momentul înrolării în cercetare. Astfel, în lotul general de studiu, aproximativ 4/5 din subiecții incluși (78,35%) au prezentat atât artralgi, cât și tumefiere articulară constatată la examenul clinic obiectiv. Totodată, 62,88% din participanții la studiu au raportat redoare matinală, cu valori de la 5 până la 360 min. În figura 3.5 sunt ilustrate valorile medii ale indicilor de apreciere a durerii (SVAD), evaluarea globală a bolii de către pacient/părinte (EGB-P), cât și evaluarea globală a bolii de către medic (EGB-M). Analizarea datelor sus-menționate a permis calcularea indicilor de activitate a bolii DAS-28 și JADAS-71. Astfel, în lotul general de cercetare valoarea medie a DAS-28 a fost de $3,74 \pm 1,56$ (min.1,11; max.8,13), valoarea medie a JADAS-71 a fost de $17,64 \pm 11,56$ (min.2; max.57,5).

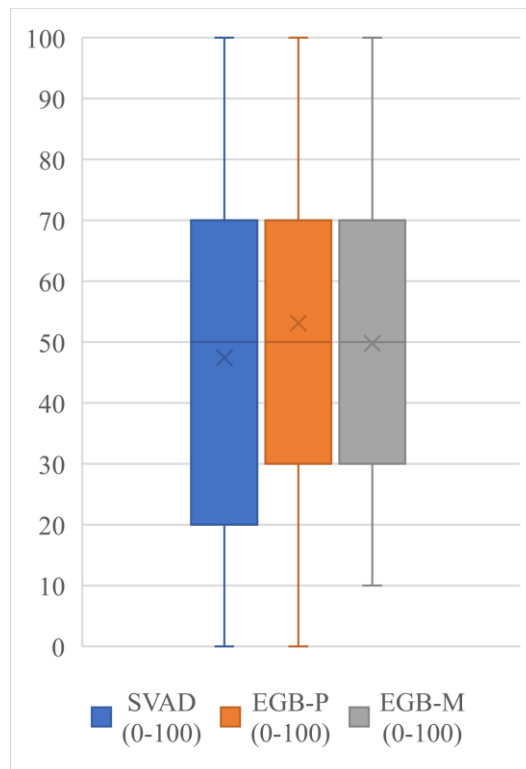


Figura 3.5. Valorile medii ale indicilor SVAD, EGB-P și EGB-M în lotul general de studiu, mm

În concluzie, 43,30% din subiecți au prezentat activitate moderată a bolii, 20,62% din cazuri – activitate minimă, iar activitate severă a fost constatată în 16,49% dintre participanții la studiu. Totodată, 19,59% dintre pacienți, la momentul înrolării în cercetare, au fost încadrați în perioada de remisie a bolii (figura 3.6).

În funcție de vârstă, am constatat prezența artralgiilor mai frecvent în lotul L₂ – copii pubertari cu o incidență de 84,44% vs 73,08% cazuri în L₁

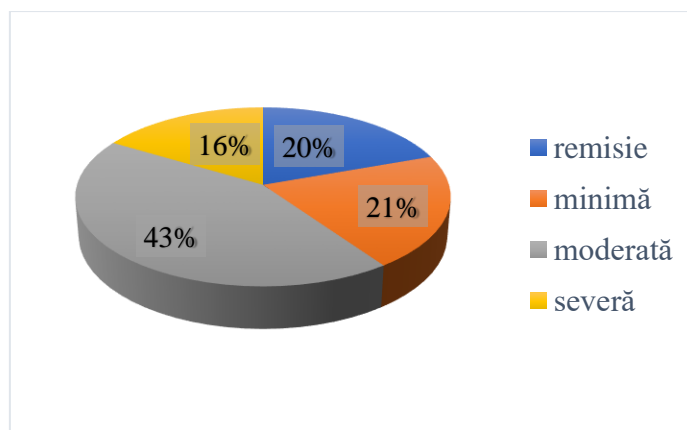


Figura 3.6. Activitatea bolii în lotul general de studiu, %

– copii prepubertari. Situație inversă a fost constatată în cazul prezenței tumefierii articulare, fiind mai predominant în L₁ (82,69%) față de L₂ (73,33%). Aplicarea testului t-student a relevat o diferență statistică semnificativă între numărul articulațiilor dureroase dintre L₁ (5,32±6,39) și L₂ (9,72±9,37) cu valoarea $p=0,01$; iar între numărul articulațiilor tumefiate dintre L₁ (3,37±5,26) și L₂ (6,82±9,23) cu valoarea $p=0,05$. Redoarea matinală a fost mai frecvent constatată în L₂ (68,89% vs 57,69%), însă fără diferențe statistice atât pentru prezența, cât și pentru durata medie a ei între loturile de studiu. Analiza statistică a indicatorilor EGB-P și EGB-M în loturile de cercetare nu a prezentat diferențe statistice semnificative. Diferențe statistice semnificative au fost constatate doar la evaluarea scorului de activitate JADAS-71, valoarea medie în L₁ fiind de 14,91±9,56, iar în L₂ fiind 20,8±12,92 ($p<0,01$). Totodată, nu au fost identificate diferențe statistice între loturi pentru scorul de activitate DAS-28 ($p>0,05$).

În funcție de sexe, observăm că fetele prezintă atât artralgiile (86,79% vs 68,16%), cât și tumefiere articulară (83,02% vs 72,73%) mai frecvent decât băieții. Referitor la redoarea matinală, este mai frecvent raportată în rândul băieților (61,36% vs 47,17%), însă durata ei este mai îndelungată în rândul pacientelor de sex feminin (76,32±63,62 vs 55,80±81,54). În lotul fetelor atât DAS-28, cât și JADAS-71, relevă valori mai mari comparativ lotului băieților ($p<0,05$). În tabelul 3.3 din anexa 3 au fost prezentate valorile medii ai indicatorilor clinici ai AJI în lotul general de studiu, precum și în funcție de distribuția după vârstă și după sexe.

Evaluarea clinică a factorilor de prognostic rezervat

Un aspect important în abordarea terapeutică a copiilor cu AJI este identificarea factorilor de prognostic rezervat (FPR). Astfel, ne-am propus să identificăm incidența FPR, precum și diferențele dintre loturile de cercetare. În lotul general de studiu, în 56 % din cazuri (n=53) au fost identificați cel puțin 1 FPR ($\chi^2 = 0,33$; $df=1$; $p > 0,05$). De cele mai multe ori, FPR au fost constatați în asociere, la unii dintre copii fiind confirmate toți cei 3 FPR cunoscuți. Prin urmare, dintre cei 53 copii cu FPR, cel mai frecvent a fost constatată prezența manifestărilor radiologice (94,44%), urmată de afectarea coxofemurală (59,26%), ulterior - afectarea cervicală a coloanei vertebrale (25,93%).

Factorii de prognostic rezervat în funcție de vârstă și pubertate (loturile L₁ și L₂ de cercetare). Au fost depistate afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale la 11,11% din cazuri în L₁ și 42,31% din cazuri în L₂; modificări la nivelul coxofemural la 48,15% din cazuri în L₁ și 73,08% din cazuri în L₂; iar modificările radiologice au fost documentate la 92,59% din cazuri în L₁ și 100% din cazuri în L₂ ($\chi^2 = 3,47$; $df=2$; $p > 0,05$).

Factorii de prognostic rezervat în funcție de distribuția după sexe. Identificarea FPR a fost mai frecvent constatată la fete decât la băieți, cu o incidență de 64,15% față de 43,18%. ($\chi^2= 1,18$; $df=1$; $p >0,05$). În grupul băieților, a predominat afectarea radiologică cu o rată de 40,91% din cazuri, ulterior implicarea coxofemurală în ¼ din cazuri (25%), iar implicarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale – în 13,64% cazuri. Spre deosebire, la fete, modificările radiologice au fost mai frecvent în 62,26% din cazuri, asemenea și afectarea coxofemurală mai des constatată în 39,62% din participante, iar modificările la nivelul cervical - documentate în 15,09% din cazuri ($\chi^2 = 0,33$; $df=2$; $p >0,05$).

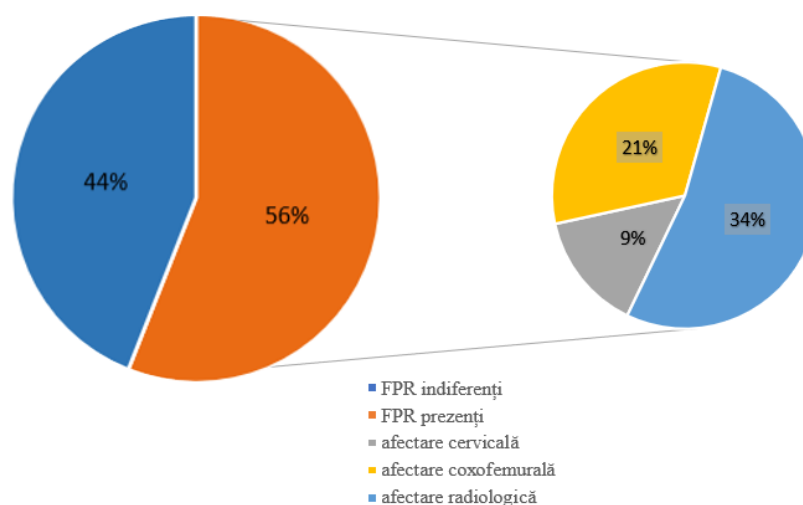


Figura 3.7. Factorii de prognostic rezervat în lotul general de studiu, %

Factorii de prognostic rezervat în funcție de vârsta la debut. FPR au fost constatați în toate subloturile în funcție de vârsta copiilor la debutul sindromului articular, cu mici diferențe ale incidenței lor. Astfel, cel mai frecvent au fost constatate în cazul debutului la vârsta cuprinsă între 3 și 10 ani în 61,22% din cazuri. Totodată, fiecare al 2-lea copil, cu vârsta până la 3 ani, are prezent cel puțin 1 FPR ($\chi^2 = 0,84$; $df=2$; $p >0,05$). În toate 3 subloturi, cel mai frecvent, au fost constatate modificări radiologice, în grupul celor <3 ani în 50,00% din cazuri; la cei 3-10 ani în 57,14% din cazuri și în proporție de 46,15% din cazuri - la cei cu debut >10 ani. Afectarea articulației coxofemurale, cel mai frecvent, a fost depistată la copiii <3 ani în 36,36% din subiecți, iar în celelalte subloturi - în 32,65% și, respectiv 30,77% din cazuri. Spre deosebire de celelalte situații, implicarea cervicală a coloanei vertebrale, cel mai frecvent, a fost constatată în lotul copiilor cu debut >10 ani în 23,08% din cazuri, iar la cei <3 ani în 13,64% și, respectiv la copii cu debut între 3 și 10 ani în 10,20% ($\chi^2 = 2,50$; $df=4$; $p >0,05$) din cazuri. Identificarea FPR în termeni oportuni permite racordarea schemei de tratament în mod personalizat, astfel contribuind la diminuarea impactului AJI pe termen lung.

Factorii de prognostic rezervat în funcție de durata bolii. Conform duratei bolii, copii au fost divizați în 2 subcategorii, cei cu AJI precoce și, respectiv, AJI stabil. În ambele subloturi au fost identificate prezența FPR, însă fără semnificație statistică semnificativă ($\chi^2 = 0,27$; $df=1$; $p>0,05$). Similar subtipurilor precedente, atât la subiecții cu AJI precoce, cât și AJI stabilit, au predominat prezența modificărilor radiologice, urmată de constatarea modificărilor la nivelul coxofemural, ulterior implicarea cervicală a coloanei vertebrale. La compararea subloturilor între ele, am identificat o incidență mai mare a afectării cervicale și prezența modificărilor radiologice la copii cu AJI precoce. Însă, în cazul subiecților cu AJI stabilit, afectarea coxofemurală este mai frecvent constatată decât la copii cu AJI precoce ($\chi^2 = 0,26$; $df=2$; $p>0,05$).

Factorii de prognostic rezervat în funcție de activitatea bolii. Conform scorurilor DAS-28 și JADAS-71, ne-am propus să stadializăm activitatea bolii în următoarele categorii: severă, moderată, minimă sau remisie, iar ulterior să comparăm incidența FPR și distribuția lor în fiecare lot în parte. Tabelul A.3.4 ilustrează distribuția FPR, precum și diferențele semnificative statistice dintre ele confirmate la aplicarea testului chi-pătrat conform tabelelor de contingență.

Studii similare de analiză a factorilor clinici de prognostic rezervat în cohortă de copii cu AJI, îndeosebi cu influență asupra creșterii și dezvoltării la momentul derulării studiului, nu sunt publicate.

Evaluarea clinică a comorbidităților endocrine în AJI

Din punct de vedere al examenului obiectiv, ne-am propus să identificăm rata semnelor clinice sugestive pentru potențiale comorbidități endocrine. Chestionarul a inclus semnele clinice sugestive de regulă pentru patologia glandei tiroide, dar și pentru implicare la nivel central, și anume efectul de masă la nivel hipofizar. De asemenea, am evaluat rata de prezentare a acestor manifestări clinice din punct de vedere al vârstei subiecților din cercetare (L1-prepubertari și L2 – pubertari). Astfel, în figura 3.8. am ilustrat incidența semnelor clinice în lotul general de studiu, precum și în subloturile L1-prepubertari și L2-pubertari. La aplicarea testului chi-pătrat conform tabelelor de contingență, diferență statistică semnificativă nu a fost identificată ($\chi^2 = 12,01$; $df=6$; $p=0,06$, NS).

Datele statistice relevă faptul că, în lotul general de studiu, cel mai frecvent a fost raportat și identificat clinic eritemul palmar în 54,64 % din cazuri. În ordinea descrescătoare a frecvenței, copii au raportat hipertranspirație, dereglări de termogeneză, palpitații, cefalee. La niciun copil nu au fost identificate date de exoftalm. Hiperplazia tiroidiană, clinic sub forma de gușă, a fost identificată doar în 2,06% din cazuri.

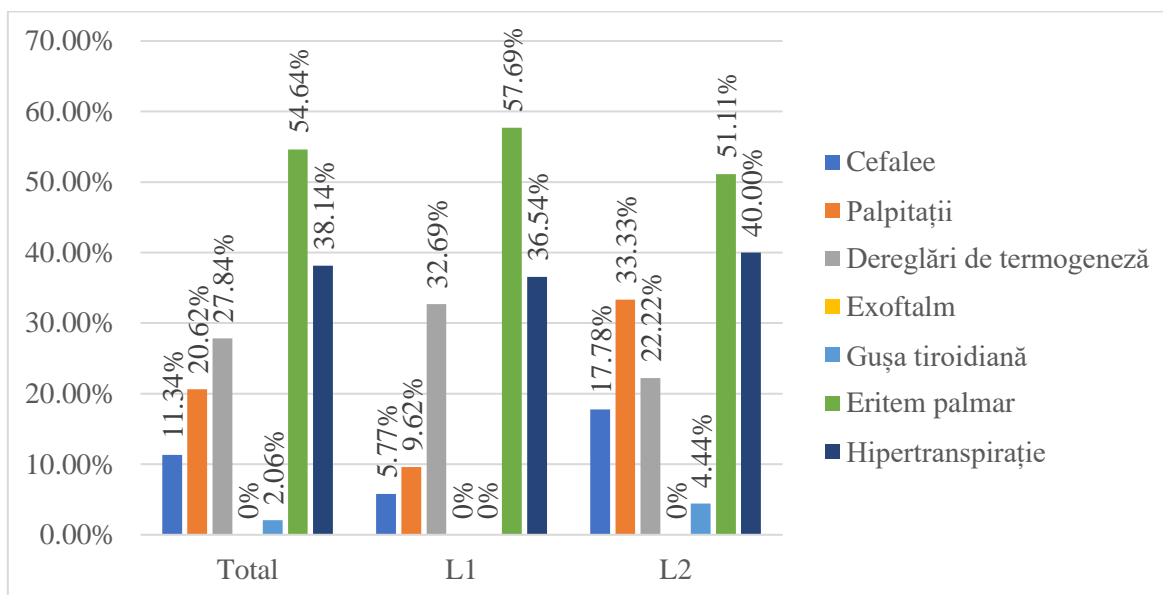


Figura 3.8. Distribuția manifestărilor clinice sugestive patologiei endocrine în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă, %

Opțiunile terapeutice în lotul general de studiu

Abordarea terapeutică a subiecților incluși în studiu a respectat recomandările PCN -7 „Artrita juvenilă idiopatică”. Luând în considerare heterogenitatea patologiei și individualizarea tratamentului în funcție de contextul fiecărui pacient în parte, opțiunile terapeutice au variat considerabil.

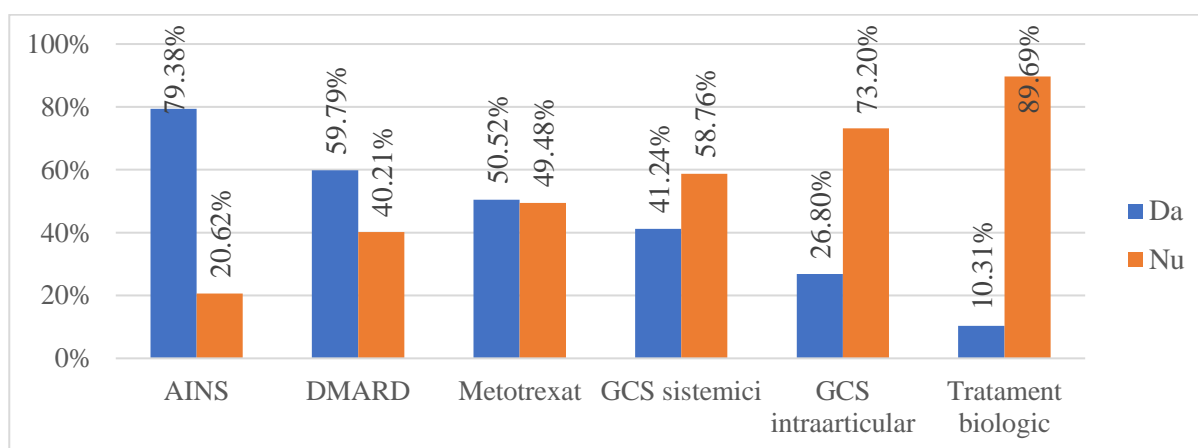


Figura 3.9. Opțiunile de tratament în lotul general de studiu, %
 AINS – antiinflamatoare nesteroidiene; DMARD – medicamente antireumatice modificatoare de boală; GCS - glucocorticosteroizi

În figura 3.9. sunt ilustrate distribuția pacienților pentru utilizarea fiecărui grup de medicamente. De notat, rata de utilizare a GCS este de 41,24% din cazuri. Ulterior, vom prezenta durata de administrare a acestui grup de medicamente la pacienții ce au inițiat tratament cu GCS.

O altă constatare este reprezentată de aplicarea tratamentului DMARD, îndeosebi a MTX. Astfel, fiecare al 2-lea copil din cercetare, primește tratament cu MTX. De asemenea, de notat accesibilitatea în doar 10,31% dintre copii (situația din anul 2018) de a urma un tratament biologic. La acel moment, în Republica Moldova a fost accesibilă inițierea tratamentului biologic fie cu Tocilizumab (inhibitor Il-6; pentru AJI sistemic) și Golimumab (biosimilar anti-TNF α ; pentru copii cu AJI poliarticular sau AJI oligoarticular și/sau alte forme cu uveită).

În funcție de răspuns la tratament, copiii din studiu au fost clasificați în 3 subgrupe: responderi, non-reponderi și necompleanți (figura 3.10). Analiza statistică a distribuției acestor date nu a prezentat diferențe statistice ne semnificative ($\chi^2 = 1,92$; $df=2$; $p>0,05$).

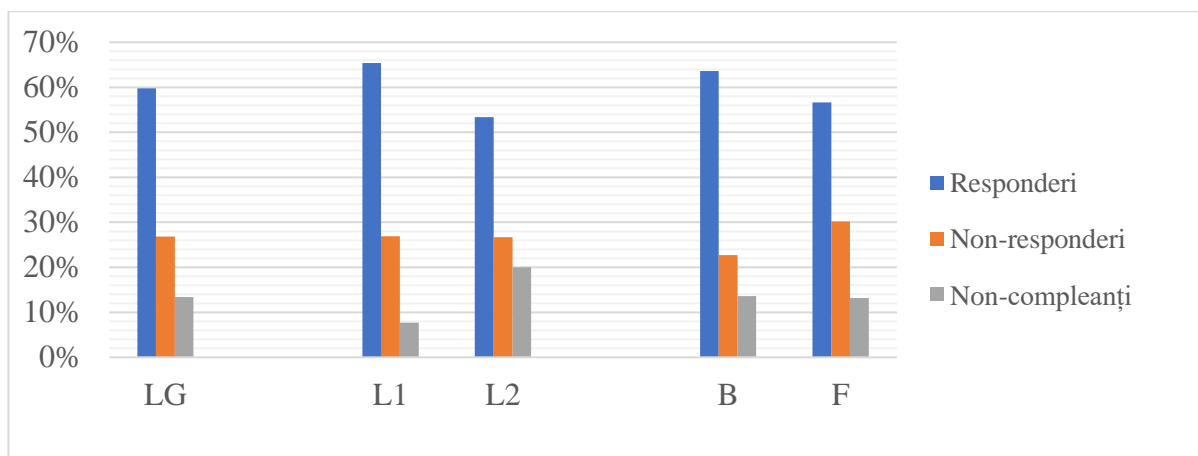


Figura 3.10. Clasificarea subiecților din lotul general în funcție de răspunsul și aderența la tratament

LG – lotul general; L1 – sublot de copii prepubertari; L2 – sublot de copii pubertari;

B – băieți; F – fete.

Întrucât se cunoaște impactul GCS sistemici asupra organismului uman, un alt criteriu de diferențiere a fost clasificarea pacienților în funcție de administrarea tratamentului cu GCS sistemici.

Astfel, au fost atribuite 3 subgrupe: non-utilizatori ($n=57$; 58,76%), utilizatori tranzitori ($n=16$; 16,49%) și utilizatori îndelungați ($n=24$; 24,74%). Conform analizei statistice a tabelor de contingență, diferențe semnificative între subloturi nu au fost identificate ($\chi^2 = 0,10$; $df=2$; $p>0,05$).

Datele desfășurate cu referire la utilizarea GCS în funcție de caracteristicile de boală ale AJI sunt prezentate in-extenso în tabelele statistice 3.7 din anexa 3. Analizând datele prezentate în tabel, ne permit să trasăm următoarele concluzii:

- Copii ce au necesitat tratament cu GCS îndelungat au fost mai mici și, respectiv, cu durata medie a bolii mai lungă decât în celelalte 2 subloturi.

- După tipul de debut al AJI, debutul sistemic a necesitat mai frecvent GCS comparativ celorlalte subtipuri, ulterior urmată de debutul poliarticular seronegativ ($p=0,001$).

- În funcție de activitatea bolii, utilizarea îndelungată s-a constatat în activitatea moderată, iar în forma severă s-a constatat utilizarea tranzitorie mai frecvent ($p=0,01$).

- Prezența FPR s-a constatat mai frecvent atât în G2, cât și în G3 ($p=0,0009$).

- Cel mai frecvent, copiii din sublotul G3 au înregistrat un statut nutrițional subponderal. Indirect, această constatare susține etiopatogenia tulburărilor de creștere din contul activității bolii, utilizării GCS și a malnutriției.

- Totodată, 10% din catch-up-ul creșterii înregistrate au fost în subgrupul G3; ipotetic, odată cu controlul activității bolii, respectiv a citokinelor pro-inflamatorii, copiii recapătă din potențialul creșterii în pofida tratamentului cu GCS ($p<0,05$).

Un imperativ al timpului este inițierea, în termeni oportuni, a tratamentului biologic conform particularităților subtipului de debut al AJI. Tratamentul biologic a fost continuat la subiecții din cercetare pe o durată medie de $8,11\pm 7,78$ luni. Unii pacienți din cei cu tratament biologic au fost monitorizați la distanță de peste 2 ani de la controlul activității bolii cu bDMARD.

Analiza statistică a distribuției lotului general și subloturilor L₁-prepubertari și L₂-pubertari în funcție de prezența tratamentului biologic a relevat diferențe semnificative statistice ($\chi^2 = 5,06$; $df=1$; $p=0,02$).

O limită a studiului nostru este reprezentată de numărul limitat de pacienți ce au disponibilitatea de a iniția tratament biologic (conform situației din 2018). Astfel, noi studii longitudinale de comparare a preparatelor bDMARD, precum și impactul lor asupra evoluției AJI, sunt necesare pentru o mai bună abordare a acestei afecțiuni.

3.2. Formele de afectare a creșterii în artrita juvenilă idiopatică

Greutatea medie și Z-scorurile IMC în întreaga cohortă și în cele mai frecvente categorii de AJI (oligoartrita, poliartrita RF-negativă, asociată entezită, nediferențiată) au rămas stabile în timp.

Pentru analiză obiectivă, valorile absolute ale indicatorilor creșterii au fost exprimate prin deviația standard a scorului z conform bazei de date 2000 a OMS/CDC. Pentru interpretarea corectă a greutateii, a fost calculat indicele de masă corporală (IMC), iar valoarea acestuia a fost interpretată corespunzător deviației standard a scorului z conform bazei de date 2000 a OMS/CDC.

Creșterea copiilor încadrați în cercetare a fost evaluată la momentul înrolării și în dinamică la 6, 12 și 18 luni. La intervalele corespunzătoare de timp, suplimentar scorului z pentru talie și IMC, au fost calculate Δ SDS pentru talie și, respectiv, IMC. Datele obținute au fost valorificate în vederea precizării velocimetriei creșterii, precum și dinamica IMC în loturile de copii.

Prin aplicarea pașilor sus-menționați, în lotul general de studiu au fost identificate dereglări de creștere atât pentru greutate, cât și pentru talie. În figura 3.11 sunt ilustrate valorile medii ale parametrilor evaluați în lotul de studiu.

Parametrii auxologici în lotul general de studiu

Evaluarea taliei în lotul general de studiu. În 71,13% din cazuri (69 copii; 95% ÎÎ: 62,11%, 80,15%) nu au fost identificate devieri ale z scorului în funcție de vârstă și sex.

Copii cu hipostatură, cu valori ale z scorului $< -1,5$ DS au fost detectați în 15,46% din cazuri (95% ÎÎ: 8,26%, 22,65%), iar 10,31% din ei (95% ÎÎ: 4,25%, 16,36%) au prezentat z scor cuprins între $-1,5$ DS și $-1,0$ DS, reprezentând astfel, copii cu talie mai joasă decât media pentru vârstă și sex, însă fără date de hipostatură certă la acel moment. Totodată, în 3,09% (3 cazuri; 95% ÎÎ: -0,3%, 6,53%) au fost confirmate valori ale z scorului mai mari de $+1,5$ DS.

Evaluarea greutateii în lotul general de studiu. 68,04% din cazuri (66 copii; 95% ÎÎ: 58,76%, 77,32%) au prezentat valori ale masei la momentul înrolării corespunzătoare intervalului $-1,0$ DS și $+1,5$ DS ale z scorului pentru vârstă și sex. În 3,09% (95% ÎÎ: -0,35%, 6,53%) din cazuri au fost detectate valori mai mici decât media, respectiv încadrate între $-1,5$ DS și $-1,0$ DS. Totodată, în 20,62% din cazuri (95% ÎÎ: 12,56%, 28,66%) au fost suspectate stări de subnutriție cu indicii greutateii mai mici de $-1,5$ DS pentru vârstă și sex. În același timp, în 8,25% din cazuri (95% ÎÎ: 2,77%, 13,72%), cu valori ale greutateii mai mari de $+1,5$ DS, au fost suspectate dereglări de nutriție - supraponderabilitate sau obezitate.

Pentru precizarea dereglărilor de nutriție, am interpretat valorile în baza calculului IMC și reprezentarea lui conform DS a z scorului pentru vârstă și sex.

Opțiunile de studiu al statutului nutrițional în AJI

Spre deosebire de studiile similare din literatură (tabelul 2.2 din Anexa 2), datele proprii sunt diferite în ce privește rata incidenței dereglărilor de nutriție. Conform indicelui IMC, nu s-au

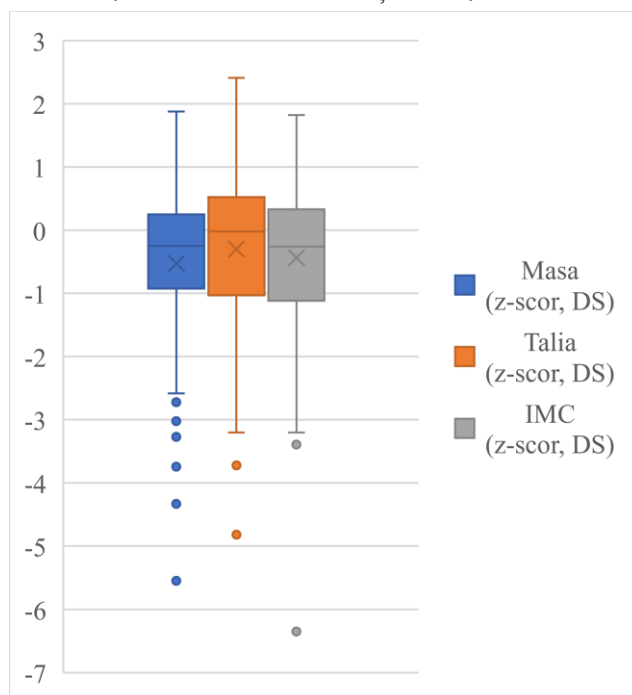


Figura 3.11. **Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în lotul general de studiu la momentul înrolării în cercetare, DS**

înregistrat cazuri de obezitate în rândurile subiecților din lotul de cercetare, iar rata de supraponderabilitate a fost mai mică decât în studiile similare.

Evaluarea IMC în lotul general de studiu. Normoponderali au fost identificați 59,79% din copii. Dereglări nutriționale au fost evidențiate la 30,93% din copii cu subnutriție și 9,28% din copii cu supraponderabilitate. Copii cu obezitate, în lotul general de studiu, nu au fost identificați. În funcție de distribuția după vârstă, respectiv subploturile L1-prepubertari și L2-pubertari, predomină copiii normoponderali. Dereglări de nutriție de tipul subnutriției au fost constatate cu aceeași rată de distribuție în ambele subploturi de cercetare. În cazul supraponderabilității, la copiii din lotul L1-prepubertari au fost mai frecvent constatate (11,54% vs 8,89%). Prin aplicarea tabelelor de contingență, diferențe semnificativ statistice pentru interpretarea IMC între L1 și L2 nu au fost constatate ($\chi^2 = 0,19$; $df=3$; $p>0,05$).

În literatură, date similare sunt prezentate de către un grup de cercetare italian prin intermediul unui studiu retrospectiv într-un singur centru ce a evaluat 110 pacienți cu AJI. Dintre aceștia, 80 erau normoponderali și 30 - supraponderali sau obezi. Una dintre concluzii relevă faptul că nu a existat nicio diferență semnificativă între IMC și VSH, CRP sau numărul total de articulații active, deși implicarea articulațiilor membrelor inferioare a fost semnificativă mai mare la pacienții supraponderali sau obezi, comparativ cu pacienții cu greutate normală. Rate mai scăzute de remisie au fost observate și la pacienții supraponderali/obezi, deși fără semnificație statistică. În acest studiu, pacienții subponderali nu au fost incluși [176].

Începând din anul 2018, studiile din domeniul obezității prezintă un nou indice de evaluare a statutului nutrițional. Necesitatea evaluării acestuia ține de o potențială corelație mai bună cu procentul de adipozitate comparativ IMC. Pentru prima oară, prezentăm datele de evaluare a indicelui triponderal (ITP) la copiii cu AJI, valoare studiată într-o cohortă de pacienți cu o patologie reumatică cronică. Întrucât datele disponibile din literatură ne prezintă valori de percentile în funcție de vârstă și sex pentru ITP începând cu vârsta de 10 ani, în continuare vom prezenta datele comparative ale IMC și ITP începând cu această categorie de vârstă ($n=57$).

În tabelul 3.1 sunt prezentate datele de incidență și distribuție a tulburărilor cronice de nutriție în AJI în funcție de criteriul de evaluare al statutului nutrițional. Astfel, cu diferență semnificativă statistic, observăm că la aplicarea ITP scade rata de subnutriție și, respectiv, supraponderabilitate anterior cunoscute prin aplicarea IMC în lotul general de studiu ($\chi^2 = 13,64$; $df=3$; $p=0,003$) și în cazul băieților ($\chi^2 = 11,34$; $df=3$; $p=0,009$). Analiza comparativă a IMC versus ITP în rândurile fetelor nu a relevat diferențe semnificative statistice ($\chi^2 = 3,11$; $df=3$; $p>0,05$).

Tabelul 3.1. Incidența și distribuția tulburărilor cronice de nutriție în AJI în funcție de criteriul de evaluare al statutului nutrițional												
	IMC						ITP					
	Total		Băieți		Fete		Total		Băieți		Fete	
	n (57)	%	n (27)	%	n (30)	%	n (57)	%	n (27)	%	n (30)	%
Subponderali	18	31,58	11	40,74	7	23,33	6	10,53	3	11,11	3	10,0
Normoponderali	35	61,40	13	48,15	22	73,33	50	87,72	23	85,19	27	90,0
Supraponderali	4	7,02	3	11,11	1	3,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Obezi	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,75	1	3,70	0	0,00

În studiul actual ne-am propus să evaluăm distribuția indicelui de masă triponderal în funcție de sex și vârstă la subiecții cu AJI. Deoarece greutatea nu este proporțională cu pătratul înălțimii în perioada adolescenței care se caracterizează prin creștere și dezvoltare rapidă, valabilitatea valorilor IMC este redusă. Totodată, conform datelor curente, indicele de masă triponderal este aparent stabil în timpul adolescenței și ar putea estima nivelul de grăsime corporală mai precis decât IMC, în special la copii și adolescenți. Conform datelor proprii, acest studiu reflectă în premieră interrelația dintre ITP și IMC la copii cu AJI. Rezultatele proprii cu privire la distribuția ITP în funcție de sex și vârstă este prezentată în figura 3.12.

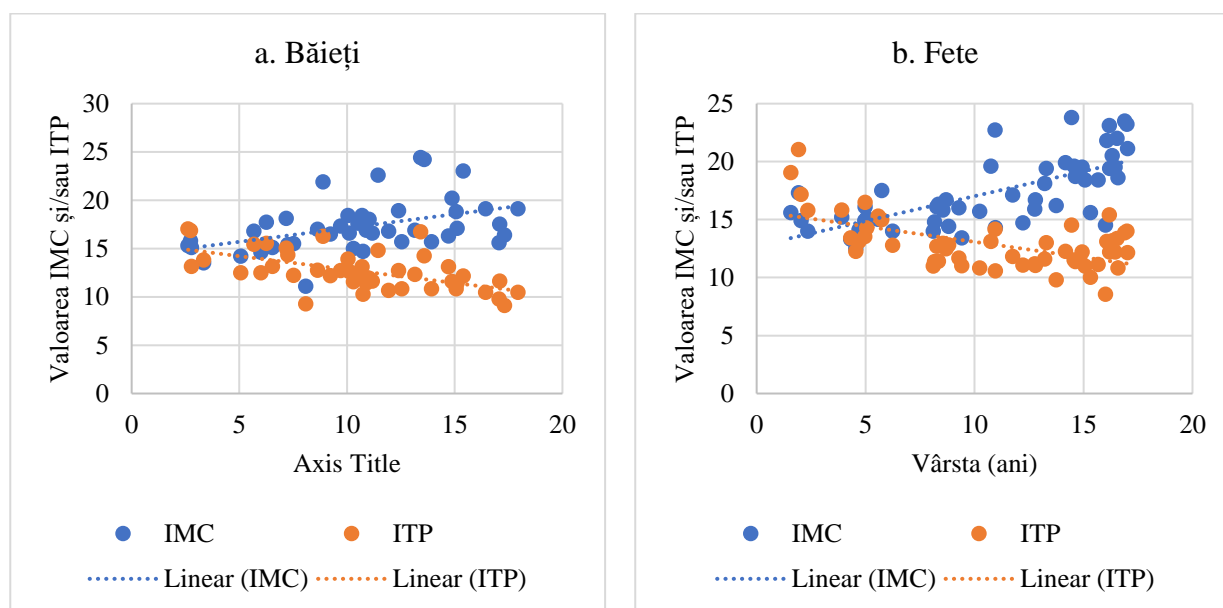


Figura 3.12. Evaluarea statutului nutrițional prin IMC și ITP în funcție de distribuția generică și vârsta subiecților de cercetare

Figura 3.13 prezintă rezultatele analizei ROC pentru IMC și ITP pentru predicția dereglărilor de nutriție la copiii cu vârsta mai mare de 10 ani din lotul general de studiu. Aria de sub curba ROC este nesemnificativ mai mare la evaluarea IMC decât în cazul ITP. Concluziile studiului sugerează că IMC și ITP sunt semnificativ asociate cu dereglările de nutriție la copiii cu AJI. Cu

toate acestea, IMC este un predictor mai bun pentru dereglările de nutriție decât ITP în rândul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani.

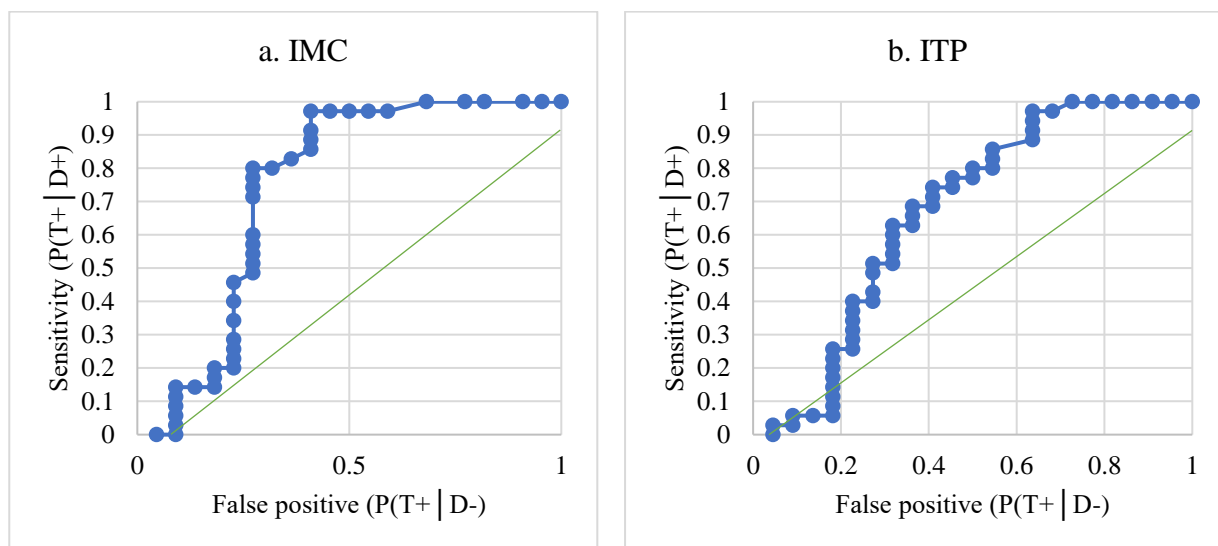


Figura 3.13. Curba ROC pentru IMC (a.) și ITP (b.) la copii cu AJI (>10ani)

Cu toate acestea, sunt necesare studii care verifică utilitatea ITP pentru practica clinică și studii epidemiologice privind interrelația dintre ITP și diferiți factori predictivi ai stării de sănătate.

Velocimetria creșterii și dinamica IMC în lotul general de studiu

Valoarea medie a scorului z pentru talie la evaluarea primară în lotul general de studiu a fost de $-0,29DS \pm 1,27DS$ (Î 95%: $-0,55 DS$; $-0,04 DS$). Totodată, monitorizarea la distanță ne-a permis de a analiza viteza de creștere prin valoarea medie a scorului z la distanță de 6, 12 și, respectiv, 18 luni. De asemenea, a fost posibilă evaluarea dinamicii sub forma de ΔSDS la intervalele corespunzătoare de timp față de punctul 0 – evaluarea primară la înrolarea în cercetare (figura 3.14 și 3.15). Analiza datelor relevă o stagnare a z scorului pentru talie la intervalele de 6 luni de monitorizare. O ușoară dinamică pozitivă este înregistrată începând cu reevaluarea de la 12 luni. Însă, prin aplicarea testelor statistice nu au fost identificate diferențe semnificative ($p > 0,05$) la follow-up-ul de la 6, 12 și 18 luni versus evaluarea primară a subiecților din cercetare. Însă, în subcapitolele ce urmează am subdivizat participanții din studiu, în vederea analizei velocimetriei creșterii în funcție de criterii demografice, criterii de evaluare a AJI și/sau opțiuni de tratament (date prezentate în subcapitolele ce urmează).

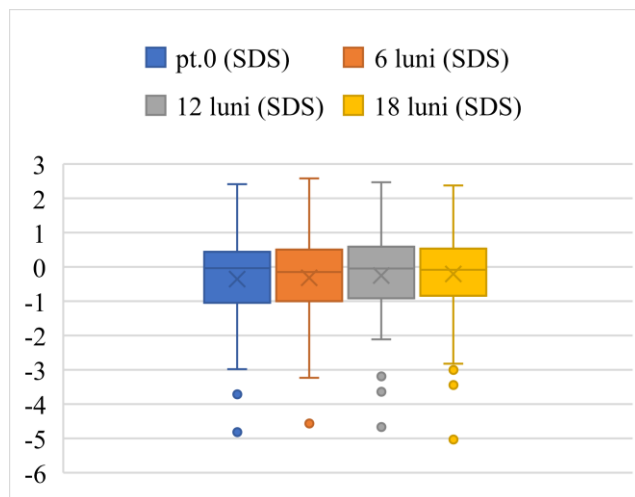


Figura 3.14. Evaluarea creșterii (z-scor) în lotul general de studiu, DS

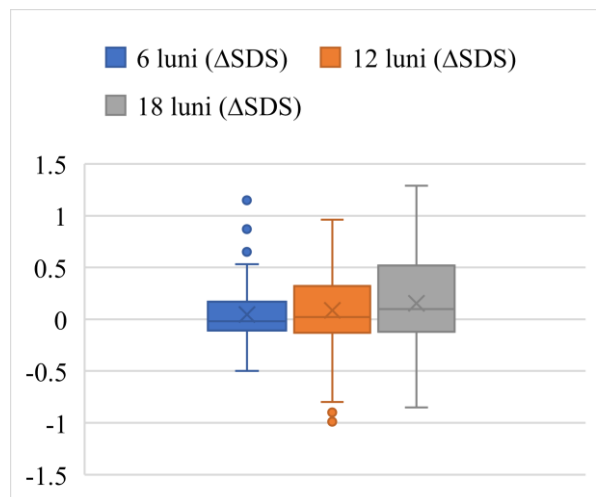


Figura 3.15. Velocimetria creșterii în lotul general de studiu, DS

Asemenea scorului z pentru talie, ne-am propus de a examina în dinamică și scorul z pentru IMC (Figura 3.16 și 3.17). Valoarea medie a scorului z pentru IMC la evaluarea primară în lotul general de studiu a fost de $-0,43 \text{ DS} \pm 1,25 \text{ DS}$ (ÎÎ 95%: $-0,69 \text{ DS}$; $-0,18 \text{ DS}$). Monitorizarea la interval de 6 luni, timp de 1,5 ani a relevat o ușoară descreștere la 6 luni cu o valoare medie a scorului z pentru IMC de $-0,49 \text{ DS} \pm 1,27 \text{ DS}$ (ÎÎ 95%: $-0,75 \text{ DS}$; $-0,22 \text{ DS}$). Ulterior, se înregistrează o dinamică în creștere cu valoarea medie a scorului z pentru IMC la 12 luni de $-0,67 \text{ DS} \pm 1,14 \text{ DS}$ (ÎÎ 95%: $-0,67 \text{ DS}$; $-0,19 \text{ DS}$), iar la 18 luni de $-0,54 \text{ DS} \pm 0,97 \text{ DS}$ (ÎÎ 95%: $-0,54 \text{ DS}$; $-0,12 \text{ DS}$). Totodată, diferențe semnificative statistice între examinări nu au fost înregistrate ($p > 0,05$).

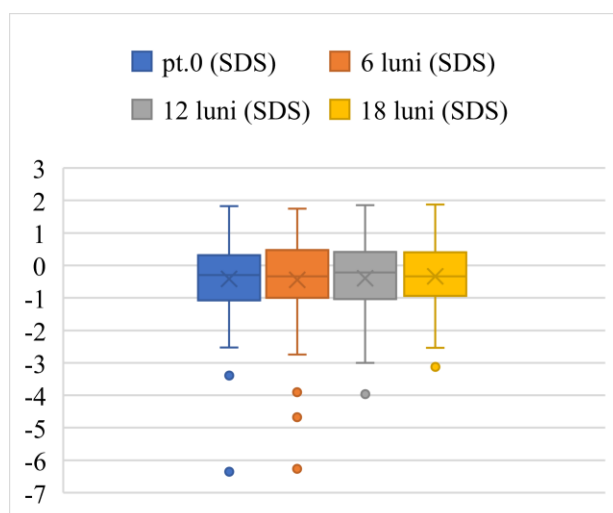


Figura 3.16. Evaluarea IMC (z-scor) în lotul general de studiu, DS

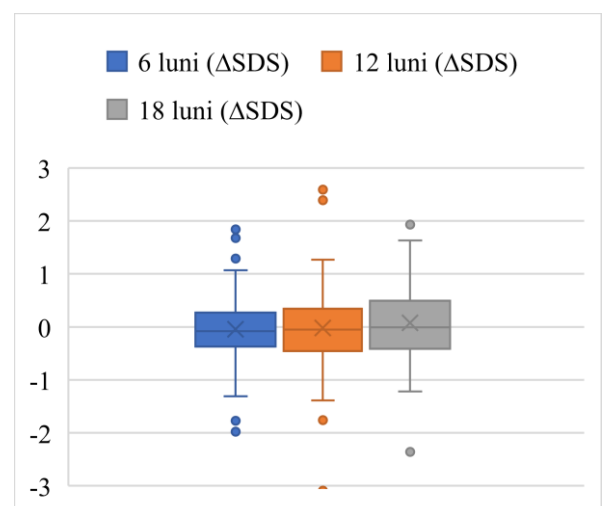


Figura 3.17. Dinamica statutului nutrițional în lotul general de studiu, DS

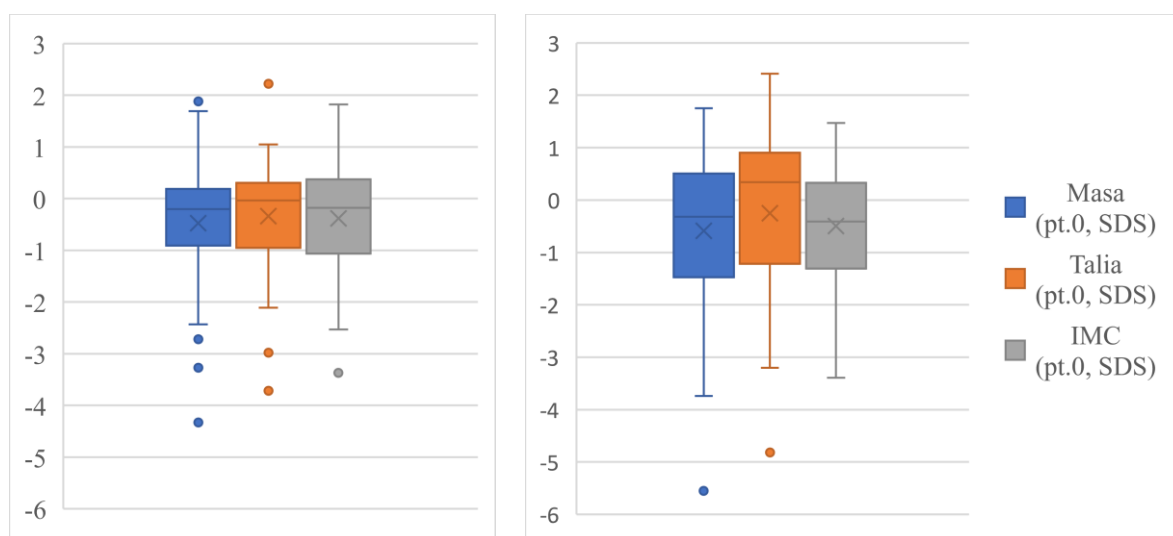
Ipotetic, acest fenomen se explică cu fereastra de oportunitate în AJI, atunci când la debutul bolii dereglările cronice de nutriție pot fi mai accentuate, pe de o parte, de activitatea pro-

inflamatorie marcantă, precum și de opțiunile terapeutice implementate. Totodată, pe măsura obținerii și menținerii activității bolii și dinamica creșterii, statutul nutrițional se optimizează.

Menționăm și prezența anumitor limite ale studiului desfășurat. Perioada scurtă de monitorizare de doar 18 luni, heterogenitatea subtipurilor de debut ale AJI, varietatea opțiunilor de tratament și lipsa posibilității de a analiza activitatea proinflamatorie la nivel molecular (TNF α , IL1, IL6). Continuitatea studiului și extinderea posibilităților de analiză a activității proinflamatorii ar sta la baza elucidării mecanismelor de afectare a creșterii și a statutului nutrițional în AJI.

Studiul auxologic în funcție de criteriile demografice

Evaluarea creșterii în funcție de vârstă, sex și pubertate (loturile L₁ și L₂ de cercetare). La copiii cu vârsta de până la 11 ani, s-a observat valoarea medie a taliei la înrolarea în cercetare mai mică (-0,336 SD \pm 1,03 SD) față de copiii mai mari de 11 ani (-0,252 SD \pm 1,51 SD), la care creșterea poate fi deja influențată de saltul de creștere pubertar. Este important de menționat faptul că în ambele grupuri sunt cazuri cu hipostaturi pronunțate, cu valori de până la -3,72 SD în L₁ și -4,82 în L₂ (Z-test=-0,31; p>0,05; Z critic 1,95).



A. L₁ - prepubertari

B. L₂ - pubertari

Figura 3.18. Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în loturile de cercetare L₁ și L₂ la momentul înrolării în cercetare, DS

La copii din lotul L₂ – pubertari, se observă valori mai mici comparativ lotului L₁, atât pentru valoare medie a deviației standard pentru greutate (-0,587 SD \pm 1,53 SD în L₂ față de -0,472 SD \pm 1,16 SD în L₁), precum și pentru deviația standard pentru IMC. (-0,498 SD \pm 1,15 în L₂ față de -0,384 SD \pm 1,34 SD în L₁), (Z-test=0,4; p>0,05 pentru masă, iar pentru IMC - Z-test=0,44; p>0,05; Z critic 1,95). Figura 3.18 demonstrează, prin grafic de tip boxplot, indicii

antropometrice (masa, talia) și IMC în loturile de cercetare L1 și L2 la momentul înrolării în cercetare.

Fetele, spre deosebire de băieți, au prezentat valoare negativă a DS pentru talie ($-0,23 \text{ DS} \pm 1,23 \text{ DS}$ versus $0,37 \text{ DS} \pm 1,33 \text{ DS}$) însă fără diferențe statistice semnificative ($Z \text{ test}=0,50$, $p>0,05$). Atât în cazul fetelor, cât și la băieți, intervalul extins dintre valorile minime și maxime pentru indicii antropometrici și IMC, denotă cazuri de afectare a creșterii extrem de pronunțat, fiind expuse prin valorile minime pentru talie de până la $-3,72 \text{ DS}$ la fete și $-4,82 \text{ DS}$ la băieți, iar IMC cu valori minime de până la $-6,35 \text{ DS}$ la băieți și $-3,39 \text{ DS}$ la fete.

În tabelul 3.2. sunt prezentate valorile medii ale DS pentru z scor la fete și băieți, corespunzător. La analiza statistică a valorilor medii pentru indicatorii antropometrici nu au fost relevate diferențe statistice semnificative la fete și băieți, cu valori ale $p>0,05$.

Tabelul 3.2. Analiza comparativă a parametrilor creșterii în funcție de distribuția după sexe, DS				
Nr. d/o	Indicatorii	Băieți	Fete	p^*
1.	Masa la înrolare în studiu (DS)	$-0,55 \pm 1,56$ (Me=-0,04; Q ₁ =-1,01, Q ₃ =0,19; IIC=1,20)	$-0,50 \pm 1,14$ (Me=-0,4; Q ₁ =-0,88, Q ₃ =0,26; IIC=1,14)	0,84
2.	Talia la înrolare în studiu (DS)	$-0,37 \pm 1,33$ (Me=-0,03; Q ₁ =-1,03, Q ₃ =0,36; IIC=1,39)	$-0,23 \pm 1,23$ (Me=0,08; Q ₁ =-0,97, Q ₃ =0,53; IIC=1,5)	0,60
3.	IMC la înrolare în studiu (DS)	$-0,44 \pm 1,48$ (Me=-0,28; Q ₁ =-1,22, Q ₃ =0,42; IIC=1,64)	$-0,42 \pm 1,04$ (Me=-0,21; Q ₁ =-1,02, Q ₃ =0,17; IIC=1,19)	0,94

Analiza statistică a datelor antropometrice după ambele criterii – vârstă și sex, relevă în lotul L1-prepubertar că fetele sunt mai afectate, atât prin subnutriție, cât și prin hipostatură; astfel încât toți 3 indicatori sunt mai negativi decât la băieții din același lot de studiu (masa: $-0,64 \text{ SD} \pm 1,24 \text{ SD}$ vs $-0,28 \text{ SD} \pm 1,07 \text{ SD}$; talia: $-0,42 \text{ SD} \pm 1,31 \text{ SD}$ vs $-0,24 \text{ SD} \pm 0,60 \text{ SD}$; IMC: $-0,45 \text{ SD} \pm 1,12 \text{ SD}$ vs $-0,31 \text{ SD} \pm 1,57 \text{ SD}$). Spre deosebire, în lotul L2-pubertar, băieții prezintă indicatori mai negativi comparativ fetelor din același lot de cercetare (masa: $-0,91 \text{ SD} \pm 2,02 \text{ SD}$ vs $-0,34 \text{ SD} \pm 1,03 \text{ SD}$; talia: $-0,53 \text{ SD} \pm 1,92 \text{ SD}$ vs $-0,04 \text{ SD} \pm 1,12 \text{ SD}$; IMC: $-0,62 \text{ SD} \pm 1,37 \text{ SD}$ vs $-0,40 \text{ SD} \pm 0,98 \text{ SD}$). Rezultatele testului z de comparare a valorilor medii a indicilor antropometrici sunt prezentați în extenso în tabelul statistic 3.8 din Anexa 3.

Studiul auxologic în funcție de caracteristicile de boală specifice AJI

Evaluarea creșterii în funcție de vârstă la debutul bolii. La acei copii cu debutul sindromului articular până la vârsta de 3 ani se determină valorile medii mai mari ale deviației standard pentru greutate ($-0,77 \text{ SD} \pm 1,35 \text{ SD}$) față de cei cu debutul după vârsta de 3 ani ($-0,45 \text{ SD} \pm 1,34 \text{ SD}$). De asemenea, au fost calculate și valorile medii pentru DS a taliei mai mici în cazul copiilor cu

vârstă mică la debut ($-0,69 \text{ SD} \pm 1,42 \text{ SD}$) față de copiii mai mari ($-0,22 \text{ SD} \pm 1,19 \text{ SD}$). Diferențe semnificative statistice între acești indici antropometrici nu au fost înregistrate (Z-test=-0,96; $p>0,05$ pentru masă, iar pentru talie - Z-test=-1,23; $p>0,05$; Z critic 1,95). Diferențele dintre valorile medii ale DS pentru IMC au fost ne semnificative în loturile de comparare.

În tabelul 3.6. din anexa 3 sunt prezentate datele pentru evaluarea creșterii la distanță de 6, 12 și 18 luni, precum și dinamica velocimetriei creșterii față de punctul 0 de înrolare. Analizând datele din tabel, putem concluziona că în cazul acelor copii cu debut al AJI până la vârsta de 3 ani înregistrăm valori mai mici ale z-scorului pentru talie comparativ celor cu debutul după vârsta de 3 ani. Diferențe semnificative statistice ($p<0,05$) au fost înregistrate între cele 2 subloturi de cercetare atât la 6, cât și la 12 și 18 luni. Ipoteza acestui fenomen este explicată inclusiv prin activitatea mai severă a bolii, respectiv, un statut pro-inflamator mai exprimat copiilor cu debut al AJI după vârsta de 3 ani.

Evaluarea creșterii în funcție de subtipul AJI. Conform datelor din literatură, afectarea creșterii este diferită în funcție de forma de debut al AJI. În datele ce urmează ne-am propus să ilustrăm formele de afectare a creșterii în funcție de subtipul de debut al AJI, și anume cele mai frecvent întâlnite forme – debut oligoarticular, poliarticular seronegativ și cel sistemic (figura 3.19).

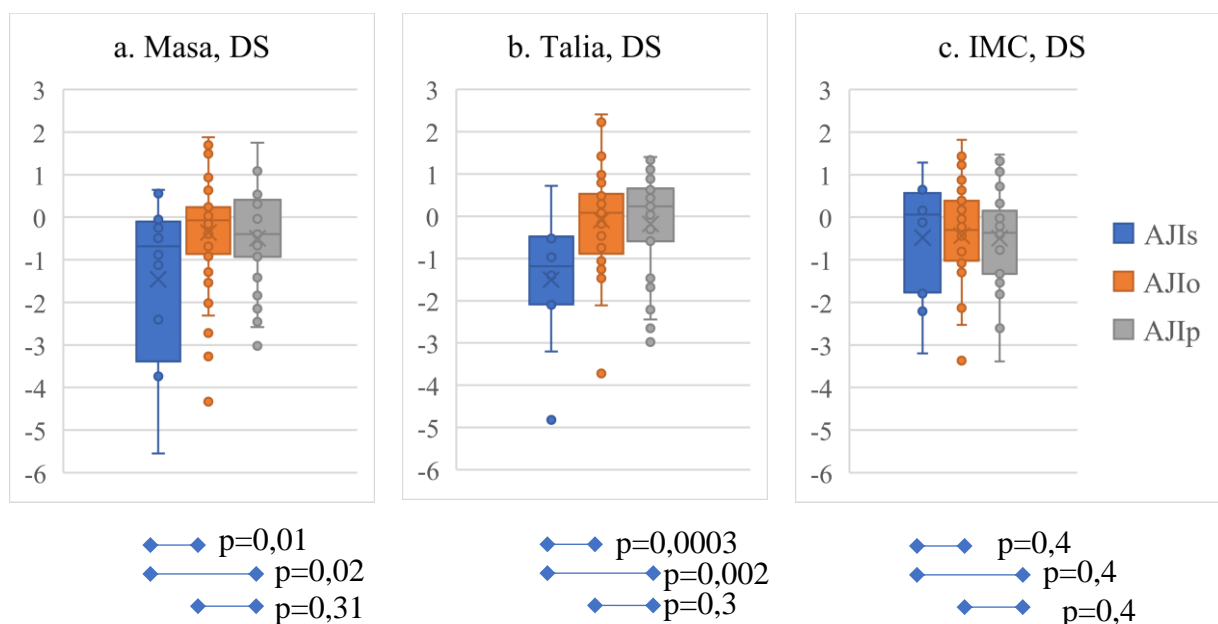


Figura 3.19. Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în funcție de subtipul de debut al AJI, DS

Analizând reprezentarea grafică de tip boxplot a distribuției indicatorilor antropometrici, precum și aplicarea testelor statistice, ne permite să stabilim următoarele concluzii:

- Z scorul pentru evaluarea greutateii este semnificativ statistic mai mic la subiecții cu debut sistemic al AJI atât față de subiecții cu debut oligoarticular ($p < 0,05$), cât și față de debutul poliarticular seronegativ ($p < 0,05$).
- Z scorul pentru evaluarea greutateii este semnificativ statistic mai mic la subiecții cu debut sistemic al AJI atât față de subiecții cu debut oligoarticular ($p < 0,001$), cât și față de debutul poliarticular seronegativ ($p < 0,01$).
- Între subiecții cu debut oligoarticular și cel poliarticular nu au fost înregistrate diferențe statistice ale scorului z pentru masă și nici pentru talie ($p > 0,05$).
- Analiza distribuției z scorului pentru IMC între cele 3 subtipuri de debut al AJI nu a relevat diferențe semnificative statistice ($p > 0,05$).

Evaluarea creșterii în funcție de durata bolii. La copiii cu o perioadă prelungită a bolii (D2 - tratament stabil mai mult de 1 lună) au fost constatate valori medii a taliei mai mici comparativ acelor copii cu un diagnostic recent stabilit (D1 – tratament <1 lună). Prin urmare, cu semnificație statistică ($p < 0,05$) a fost constatat că valoarea medie în taliei în D2 a fost de $-0,42 \text{ SD} \pm 1,41 \text{ SD}$ vs $0,01 \text{ SD} \pm 0,80 \text{ SD}$ în D1. De asemenea, indicii negativi au fost identificați și la compararea SD pentru greutate, însă fără semnificație statistică. Diferențele dintre valorile medii ale DS pentru IMC au fost ne semnificative în loturile de comparare. (Z-test=-0,20; $p > 0,05$; Z critic 1,95)

Evaluarea creșterii în funcție de utilizarea tratamentului cu GCS. Cu o puternică semnificație statistică ($p < 0,00001$) prezintă valorile medii ale SD pentru masă și pentru talie între copiii ce au primit tratament cu GCS (lotul G1) și cei non-utilizatori (lotul G2). Astfel, valoarea medie a SD pentru masă în G1 a fost de $-1,16 \text{ SD} \pm 1,52 \text{ SD}$ față de $-0,07 \text{ SD} \pm 1,00 \text{ SD}$ (Z-test=-3,96; $p < 0,00001$; Z critic 1,95). Evaluarea taliei a precizat valoarea medie a SD în G1 de $-1,006 \text{ SD} \pm 1,28 \text{ SD}$ față de $0,20 \text{ SD} \pm 1,01 \text{ SD}$ (Z-test=-4,95; $p < 0,00001$; Z critic 1,95). De asemenea, valorile ale SD pentru IMC în G1 au fost mai mici decât în G2, însă fără diferențe statistice semnificative (Z-test=-1,85; $p = 0,06$; Z critic 1,95).

Evaluarea creșterii în funcție de utilizarea tratamentului biologic

Evaluarea greutateii și, respectiv, a IMC a relevat valori mai mici la copiii ce au primit tratament biologic, însă fără diferențe statistice semnificative (Z-test=-1,84; $p > 0,05$ pentru masă, iar pentru IMC - Z-test=-0,73; $p > 0,05$; Z critic 1,95).

Semnificație statistică ($p < 0,05$) a relevat diferențe în valorile medii ale DS pentru talie între copii ce au administrat tratament biologic ($-1,46 \text{ SD} \pm 1,78 \text{ SD}$) față de cei ce nu au fost supuși tratamentului biologic (Z-test=-3,96; $p < 0,00001$; Z critic 1,95). Acestea au înregistrat diferențe semnificative statistic cu valori considerabile ale valorii p la toate punctele de evaluare – 6, 12 și 18 luni, spre deosebire de dinamica statutului nutrițional la aceleași intervale de timp pentru

evaluare clinică, însă fără semnificație statistică între loturile de cercetare. Considerăm aceste date insuficiente, o limită a studiului fiind numărul sumar de pacienți ce au beneficiat de tratament biologic. Totodată, în tabelul A.3.6 sunt prezentate datele cu privire la velocimetria creșterii exprimată prin deviații standard ale taliei.

3.3. Axa hipotalamo-hipofizară- IGF₁ la copiii cu artrită juvenilă

În acest subcapitol ne-am propus să prezentăm datele obținute la evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF₁ la subiecții din cercetare.

Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF₁ în studiul descriptiv

Evaluarea serologică a inclus dozarea serică a IGF₁ și IGF-BP₃ la toți copiii înrolați, iar la 15,6% din ei care au manifestat o formă de dereglare a creșterii s-a dozat și hormonul de creștere și anticorpul antihipofizari.

În figura 3.20 este reprezentată, prin graficul de tip „box-plot”, analiza descriptivă detaliată a valorilor serice ale IGF₁ și IGF-BP₃ la subiecții incluși în studiu. Concluzii pe marginea acestora nu vor fi tratate luând în considerare intervalul de vârstă extinsă a subiecților din cercetare, cuprins între 1,56 ani și 17,94 ani.

Analiza datelor de literatură, și anume studiile similare, ne permite de a susține că în studiul curent, pentru prima oară, au fost utilizate intervalele de referință în bază de percentile de vârstă și sex a IGF₁ și IGF-BP₃ la subiecții cu AJI. De luat în calcul este și importanța utilizării intervalelor de referință specifice vârstei și sexului la copii și adolescenți în vederea identificării prompte a afectării axei hipotalamo-hipofizare-IGF la copii cu boală cronică.

Deși, doar 16,49% din copii au fost clinic cu valori compromise ale indicatorilor antropometrici, în 41,24% din cazuri au fost detectate valori serice scăzute ale factorului 1 de creștere a insulinei (IGF₁), dintre care 27,84% din cazuri cu valori corespunzătoare culoarului centilic 0,1-5, iar 13,40% din cazuri - cu valori mai mici de percentila 0,1. La polul opus, valorile serice ale proteinei 3 de transport al IGF (IGF-BP₃) au fost încadrate în 43,30% din cazuri mai mari de percentila 90 (figura 3.21). Analiza statistică, în baza testului Pearson, indică o corelație intens pozitivă între aceste 2 variabile ($r=0,84$).

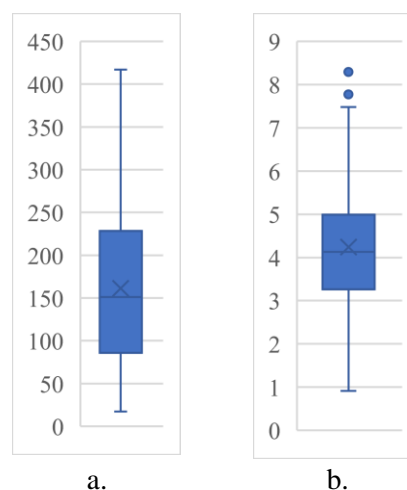


Figura 3.20. Valorile serice ale IGF-1 (a.) și IGF-BP₃ (b.) în lotul general de studiu, ng/mL

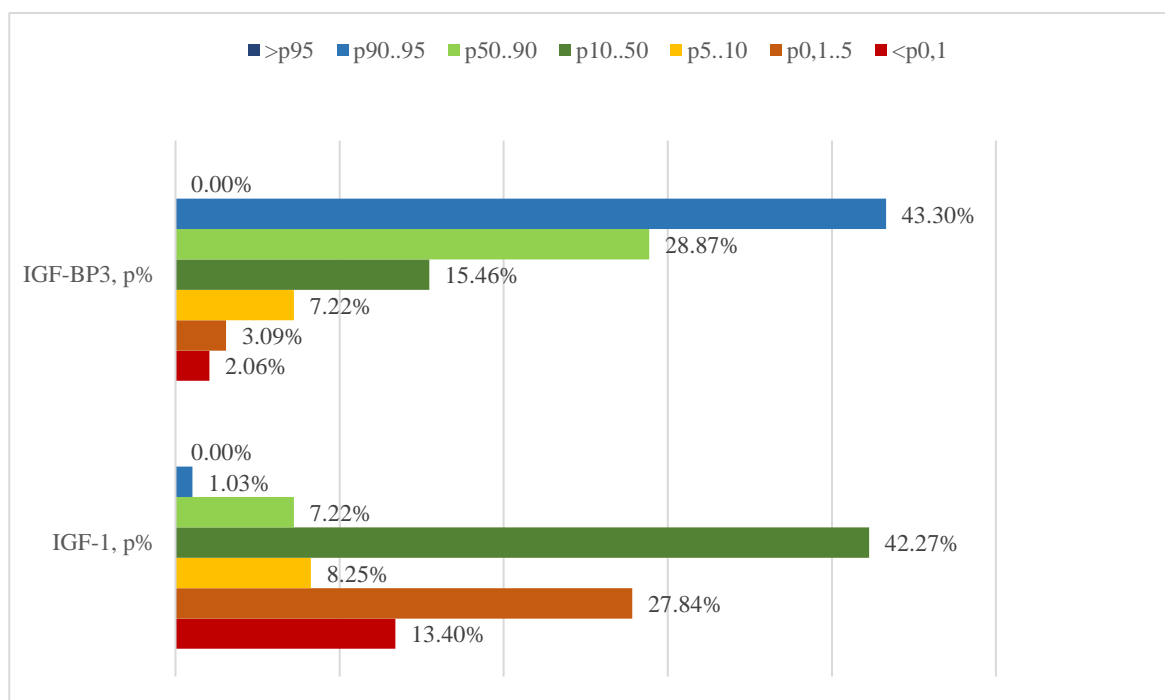


Figura 3.21. Distribuția IGF-1 și IGF-BP3 conform centilelor de vârstă și sex în lotul general de studiu, %

Clinic, această situație paraclinică reprezintă inhibiția dobândită a acțiunii periferice a IGF1.

Nivelurile factorului de creștere asemănător insulinei 1 prezintă o variabilitate important dependentă de vârstă ce trebuie luată în considerare în analiza datelor.

3.3.2. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 în subploturile de cercetare

În funcție de vârstă, la aplicarea intervalelor de referință în bază de centile de vârstă și sex, s-a constatat valoarea IGF1 mai mică de centila 5 în peste 55,5% din cazuri la copiii pubertari, față de 28,85% (tabelul 3.8) din cazuri. Valori mai mari de centila 95 nu au fost înregistrate în niciunul dintre subploturile de cercetare. Diferențele constatate au fost semnificative statistic ($\chi^2 = 17,30$; $df=6$; $p=0,008$).

În funcție de sexe, s-a constatat valoarea IGF1 mai mică de centila 5 în peste 45% din cazuri la fete, față de 36 % din cazuri la băieți (tabelul A.3.10). Diferențele constatate nu au fost semnificative statistic ($\chi^2=4,49$; $df=6$; $p>0,05$). Analiza distribuției IGF-BP3 în bază de centile de vârstă și sex (tabelul A.3.10) nu a prezentat diferențe semnificative statistic nici în subploturile L1 prepubertari și, respectiv, L2 – pubertari ($\chi^2=2,24$; $df=6$; $p>0,05$), nici între fete și băieți ($\chi^2=4,84$; $df=6$; $p>0,05$).

Heterogenitatea subtipurilor AJI impune analiza valorilor axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 în funcție de subtipul de debut al AJI. În figura 3.22 este reprezentată grafic distribuția valorilor medii ale IGF1 în funcție de subtipul de debut. Însă, utilitate crescută prezintă aplicarea intervalelor de referință în bază de centile de vârstă și sex prezentate în figura 3.24.

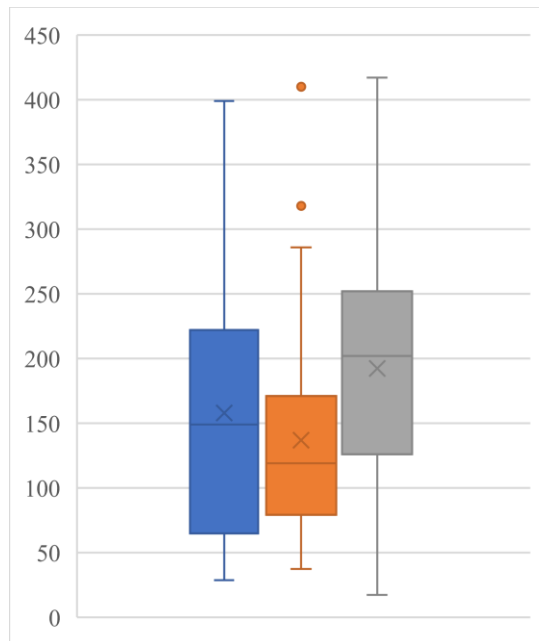


Figura 3.22. Valorile medii ale IGF1 în funcție de subtipurile bolii, ng/mL

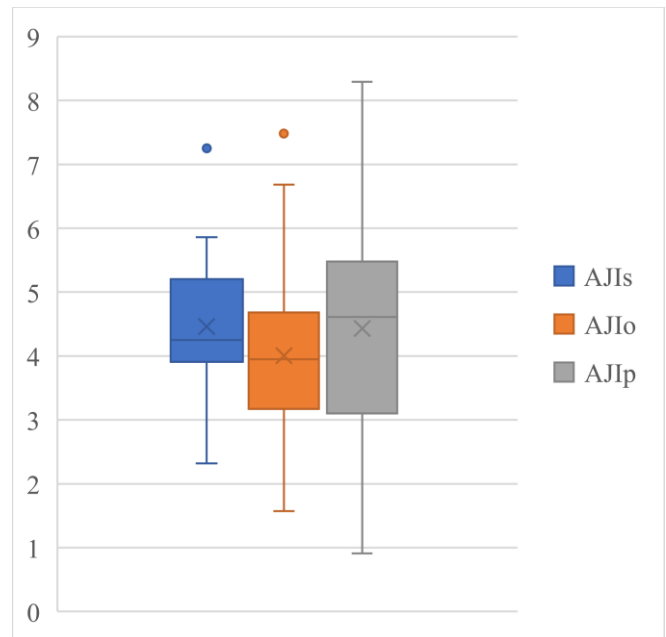


Figura 3.23. Valorile medii ale IGF-BP3 în funcție de subtipurile bolii, µg/mL

Astfel, la aplicarea intervalelor de referință în bază de percentile de vârstă și sex, IGF1 sub percentila 5 cel mai frecvent a fost constatată la subiecții cu debut poliarticular seronegativ al bolii în 51,43% din cazuri, urmată de debutul sistemic în 50% din cazuri și, ulterior, 32,56% din cazuri cu debut oligoarticular. Datele obținute în studiul nostru coincide cu datele unor studii similare care prezintă, cel mai frecvent, retardul creșterii în subtipurile poliarticulare și cele sistemice.

În cazul IGF-BP3 (figura 3.23), cel mai frecvent, valori corespunzătoare culoarului centilic 90-95, au fost înregistrate la copiii cu debut sistemic (58,33%), față de 41,86% din cazuri în AJIo și, respectiv, 37,14% din cazuri în AJIp seronegativă.

Aplicarea testelor statistice, și anume tabelele de contingență, reiterează diferențele semnificativ statistice identificate pentru intervalele de referință în funcție de vârstă și sex, îndeosebi pentru IGF1 ($\chi^2=14,21$; $df=12$; $p=0,02$), mai puțin pentru IGF-BP3 ($\chi^2=6,33$; $df=12$; $p=0,08$).

Evaluarea IGF1 și IGF-BP3 în funcție de opțiunile de tratament

Diferențe statistice pentru interpretarea IGF1 s-au constatat în funcție de utilizarea GCS sistemici ($\chi^2=11,21$; $df=6$; $p=0,08$) și preparatelor DMARD ($\chi^2=13,88$; $df=6$; $p=0,03$). Analiza statistică nu a relevat diferențe semnificative statistic la evaluarea în funcție de utilizarea GCS intraarticular și preparatelor biologice și/sau biosimilare. În privința GCS sistemici, îndeosebi a timpului lor de utilizare, de asemenea, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic.

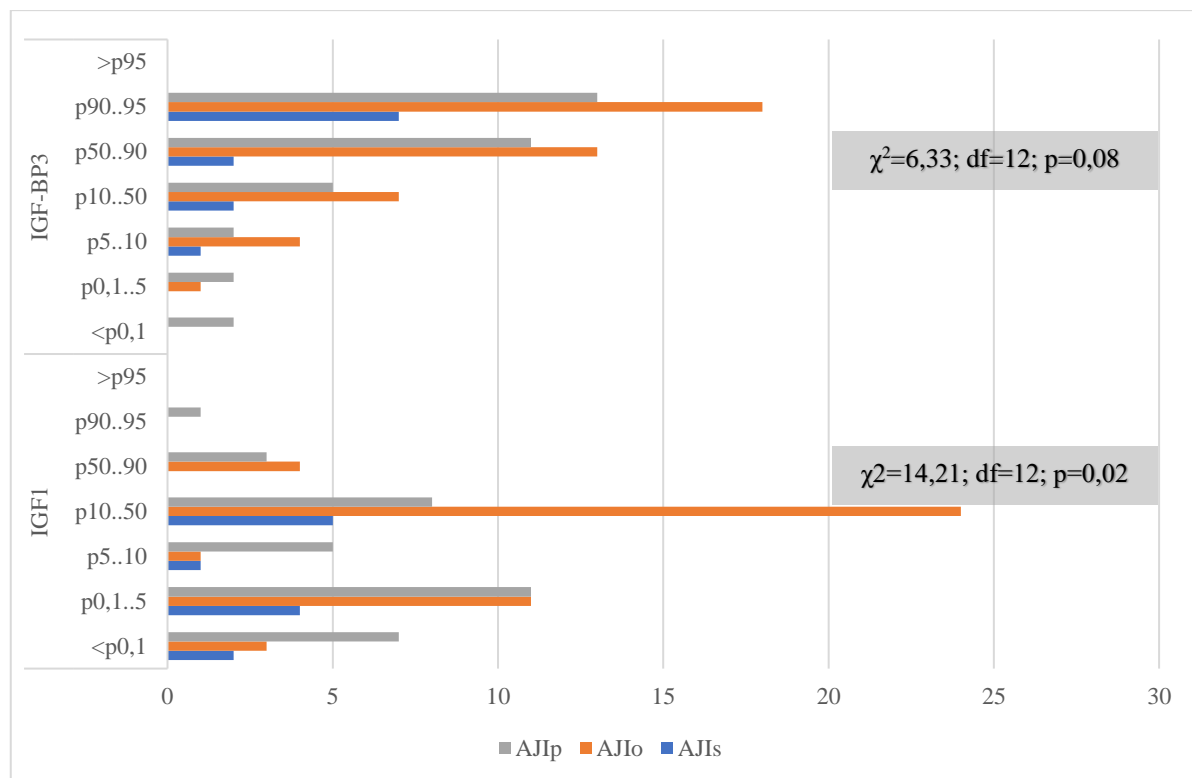


Figura 3.24. Distribuția IGF-1 și IGF-BP3 conform centilelor după vârstă și sex în subloturile de cercetare în funcție de subtipul de debut al AJI, %

În cazul IGF-BP3, diferențe semnificative statistice la analiza tabelor de contingență au fost constatate în funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici ($\chi^2=49,36$; $df=6$; $p<0,00001$). De asemenea, diferențe statistice au fost constatate între subgrupele de pacienți în funcție de timpul de utilizare a GCS ($\chi^2=21,07$; $df=12$; $p<0,05$). Analiza statistică nu a relevat diferențe semnificative statistice la evaluarea în funcție de utilizarea GCS intraarticular, a remediilor DMARD și a preparatelor biologice și/sau biosimilare ($p>0,05$).

Studii similare, pentru compararea datelor, la momentul curent nu sunt disponibile.

Evaluarea funcțională și autoimună hipotalamo-hipofizară la copiii cu AJI și retard al creșterii. În continuarea studiului ne-am propus de a prezenta datele obținute la evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-GH la subiecții din cercetare ce au prezentat clinic retard al creșterii.

Astfel, am evaluat nivel seric bazal al hormonului de creștere la cei 15% din copii ce au fost depistați clinic cu o formă de afectare a creșterii. Dintre aceștia, 56% au prezentat valori încadrate în limitele de referință pentru vârstă și sex. Valori anormale au fost constatate scăzute în 25% din cazuri, iar 19% din cazuri au prezentat valori crescute ale hormonului de creștere.

În ultimul deceniu, medicii pediatri-reumatologi s-au implicat din ce în ce mai mult în îngrijirea copiilor cu boli mediate imun ale sistemului nervos central, reflectând descoperirea în

curs de desfășurare a intervenției SNC ca o manifestare a bolilor reumatice clasice și a noilor afecțiuni inflamatorii ale SNC.

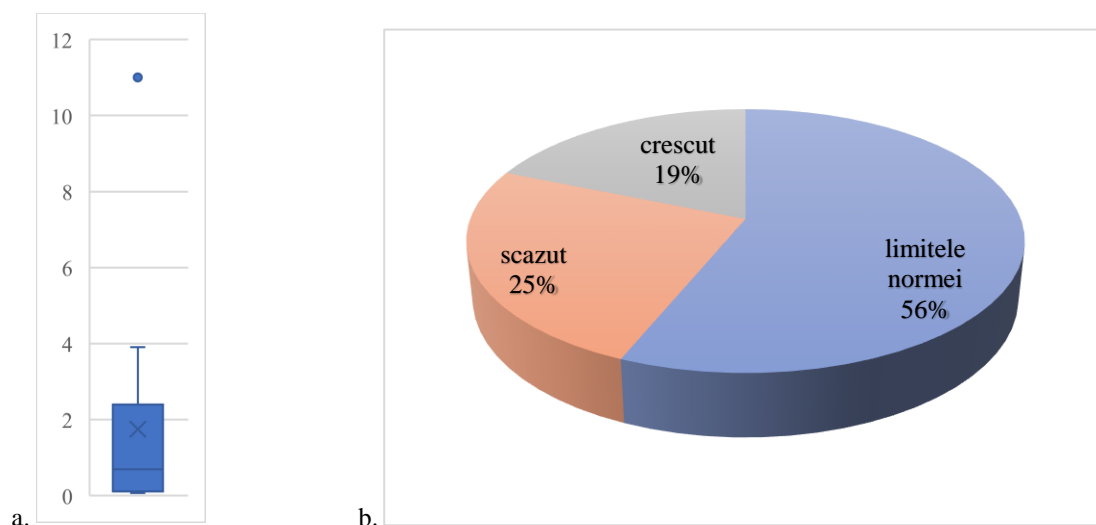


Figura 3.25. Evaluarea hormonului de creștere la copiii cu AJI și retard al creșterii: a. valorile serice medii (ng/ml); b.interpretarea valorilor conform referințelor de laborator (%)

Prin ipoteza de cercetare în privința anticorpilor antihipofizari ne-am dorit să confirmăm dacă acei copii cu AJI și retard de creștere includ comorbiditate autoimună la nivel central și anume – hipofizita autoimună.

Astfel, ne-am propus să evaluăm incidența afectării autoimune centrale la copii cu AJI și retard al creșterii. Evaluarea anticorpilor antihipofizari a fost realizată prin metoda de imunofluorescență indirectă. Testării au fost supuși toți copiii cu retard al creșterii, indiferent de forma de debut a bolii, vârstă, sex, activitate a bolii și/sau opțiune de tratament.

Ca rezultat, toate testele efectuate au determinat în 100% din cazuri rezultate negative pentru prezența anticorpilor antihipofizari. Astfel, putem conchide că studiul realizat în premieră nu confirmă ipoteza de disfuncție autoimună centrală hipotalamo-hipofizară la copii cu AJI.

Studii similare, pentru compararea datelor, în acest moment nu sunt disponibile.

3.4. Determinarea corelațiilor dintre indicatorii de monitorizare ai AJI și valorile serice ale axei hipotalamo-hipofizare-IGF în loturile de cercetare

Parte a primului obiectiv, ne-am propus de a analiza posibilitatea identificării unor corelații între valorile serice ale axei hipotalamo-hipofizare-IGF, și anume IGF1 și IGF-BP3, față de parametrii antropometrici și cei de activitate ai AJI. Astfel, am calculat coeficientul de corelație linear Pearson. Ulterior, pentru valorile cu corelație puternică, am aplicat modelul regresiei lineare în vederea verificării modelului de predicție a parametrilor analizați.

Indicii de corelare a valorilor serice ale IGF1 în AJI

Ca prim rezultat, am constatat o corelație puternic semnificativă statistic, direct dependentă, între vârsta subiecților din cercetare și valoarea serică a IGF1 ($r=0,67$). În figura 3.26 este reprezentată interrelația dintre cele 2 variabile în lotul general de studiu, precum și pe intervale de vârstă.

Corelație semnificativă statistică, asemenea, a fost constatată în evaluarea valorii serice a IGF₁ față de valorile absolute ale indicatorilor antropometrici (tabelul A.3.11). Astfel, am obținut o corelație puternică, semnificativă statistic, pentru masă ($r=0,69$; $r^2=0,48$; $p=0,0000$) și talie ($r=0,72$; $r^2=0,53$; $p=0,0000$). În cazul IMC, indicele de corelație este de o valoare moderată, însă semnificativă statistică ($r=0,48$; $r^2=0,23$; $p=0,0000$).

Valoarea predictivă lineară a vârstei, a indicatorilor antropometrici și a celui nutrițional desfășurați în tabelul 3.3 sunt ilustrate grafic în figura A.3.1 din anexe.

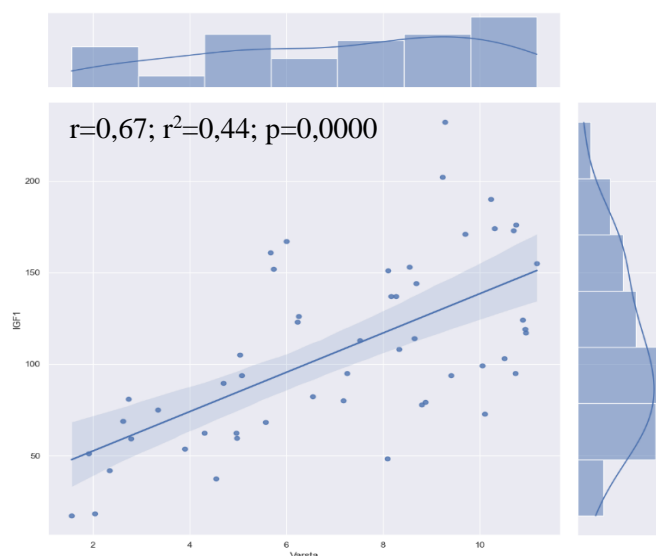


Figura 3.26. Modelul regresiei lineare de evaluare a valorilor serice ale IGF₁ în funcție de vârstă în AJI

Tabelul 3.3 – Evaluarea influenței indicatorilor antropometrici față de valoarea serică a IGF ₁ prin metoda regresiei logistice							
Indicator evaluat	Indicatori statistici						
	<i>r</i>	<i>r</i> ²	<i>β</i>	<i>ES</i>	<i>t stat</i>	<i>p</i>	<i>ÎI</i> 95%
Vârsta (ani)	0,67	0,44	13,48	1,53	8,79	0,0000 (6,15E-14)	10,43; 16,52
Masa (kg)	0,69	0,48	3,76	0,4	9,37	0,0000 (3,67E-15)	2,96; 4,56
Talia (m)	0,72	0,53	255,6	24,6	10,36	0,0000 (2,74E-17)	206,7; 304,64
IMC (kg/m ²)	0,48	0,23	15,52	2,85	5,44	0,0000 (4,11E-07)	9,85; 21,18

Relația dintre nivelurile IGF₁ și vârstă este bine documentată în literatură. Rezultatele noastre sunt în acord cu cele descrise anterior în acest domeniu. Ajustarea interpretării valorilor IGF₁ în funcție de vârstă, masă și talie este esențială pentru o interpretare corectă a datelor.

Vârsta la debutul AJI, la fel, poate fi un predictor al valorii serice ulterioare a IGF₁. Conform analizei statistice a datelor, s-a constatat o corelație direct proporțională, semnificativă statistic ($r=0,47$; $r^2=0,22$; $p=0,0000$).

În raport cu indicatorii clinici ai AJI (NAD, SVAD, NAT) nu au fost identificate corelații semnificative statistic. O valoare moderată a corelației IGF₁ a fost identificată invers proporțional, moderat statistic cu EGPB ($r=-0,276$) și EGBM ($r=-0,356$). Această constatare este explicată prin obiectivitatea sporită a lucrătorului medical de evaluare a AJI față de pacient și/sau îngrijitor.

Corelație moderată invers-proporțională se păstrează între valorilor serice ale IGF₁ și cele ale VSH și PCR. Însă, în analiza IGF față de indicii de activitate sumarizați ai AJI (DAS₂₈ și JADAS₇₁) nu au fost identificate corelații semnificative statistic (tabelul A.3.11, anexa).

Indicii de corelare a valorilor serice ale IGF₁ în AJI în funcție de vârstă

La analiza datelor în funcție de grupe de vârstă (L₁-prepubertali versus L₂-pubertari), se observă diferențe ale indicilor de corelație dintre IGF₁ și cei demografici, antropometrici și de monitorizare a AJI (tabelul A.3.11). Astfel, se păstrează corelație puternic semnificativă statistic al IGF în raport cu vârsta la copiii din L₁ ($r=0,636$) față de cei din L₂ ($r=0,110$). Aceeași distribuție, însă cu valori de corelație moderată, se păstrează și la analiza în raport cu vârsta subiecților la debutul bolii. La fel, observăm scăderea valorii indicelui de corelație r și pentru analiza în raport cu indicatorii antropometrici în L₂, față de cele obținute în L₁. Totodată, pentru IMC nu este observată o diferență semnificativă statistic între cele 2 subploturi de cercetare.

În raport cu indicii clinici, în L₁ s-a constatat o corelație moderată invers proporțională față de NAD ($r=-0,254$) și NAT ($r=-0,369$). Spre deosebire de aceasta, în grupul L₂ a fost identificată o corelație moderată invers proporțională față de EGBP ($r=-0,385$), o corelație puternică invers proporțională față de EGBP ($r=-0,473$) și EGBM ($r=-0,607$). La aplicarea metodei de predicție lineară a fost constatată semnificație statistică atât pentru EGBP ($r=0,47$; $r^2=0,22$; $p=0,001$), cât și pentru EGBM ($r=0,606$; $r^2=0,368$; $p=0,0000$) în lotul copiilor L₂-pubertari.

În raport cu indicii de laborator (VSH și PCR), precum și față de indicii de activitate a bolii (DAS₂₈ și JADAS₇₁), se păstrează o corelație moderată invers proporțională ($r\approx-0,3$) atât în subploturile copiilor L₁-prepubertari, cât și în L₂-pubertari (tabelul 3.11 și 3.12, anexa 3).

Indicii de corelare a valorilor serice ale IGF-BP₃ în AJI

În tabelul A.3.11. din anexă, am desfășurat corelațiile obținute la analiza valorilor serice ale IGF-BP₃ față de indicatorii demografici, antropometrici, clinici și de laborator specifici AJI. Astfel, am constatat o corelație puternic semnificativă statistic, direct dependentă, între vârsta subiecților din cercetare și valoarea serică a IGF-BP₃ ($r=0,575$), puțin mai mică comparativ indicelui r corespunzător IGF₁. Corelații moderate direct proporționale, de asemenea, au fost

constatate față de vârsta la debutul bolii și durata însăși a AJI. Dar, spre deosebire de datele obținute în cazul corelațiilor pentru IGF₁, IGF-BP₃ corelează mai puternic cu durata bolii atât în lotul general de studiu ($r=0,350$), cât și în L₁ ($r=0,496$).

Față de indicatorii antropometrici se păstrează corelație semnificativă statistică, direct proporțională atât cu masa ($r=0,619$), cât și cu valoarea absolută pentru talie ($r=0,616$). La fel, în cazul analizei față de valoarea absolută a IMC a fost relevată corelație direct proporțională semnificativă statistic ($r=0,517$). Între subploturile de cercetare L1 și L2 au fost identificate valori ale indicelui r mai puternice în L1 doar pentru valoarea masei ($r=0,550$ față de $r=0,388$ în L2). Însă, pentru talie, au fost constatate corelații similare în ambele subploturi de cercetare (tabelul 3.11, anexa 3). În raport cu indicatorii clinici, de laborator și cei de activitate ai AJI nu au fost identificate corelații semnificative statistic. La momentul derulării studiului propriu, nu am regăsit în literatură studii similare ce ar fi examinat nivelurile serice de IGF-BP₃ în relație cu variabilele legate de inflamație și activitatea bolii în AJI.

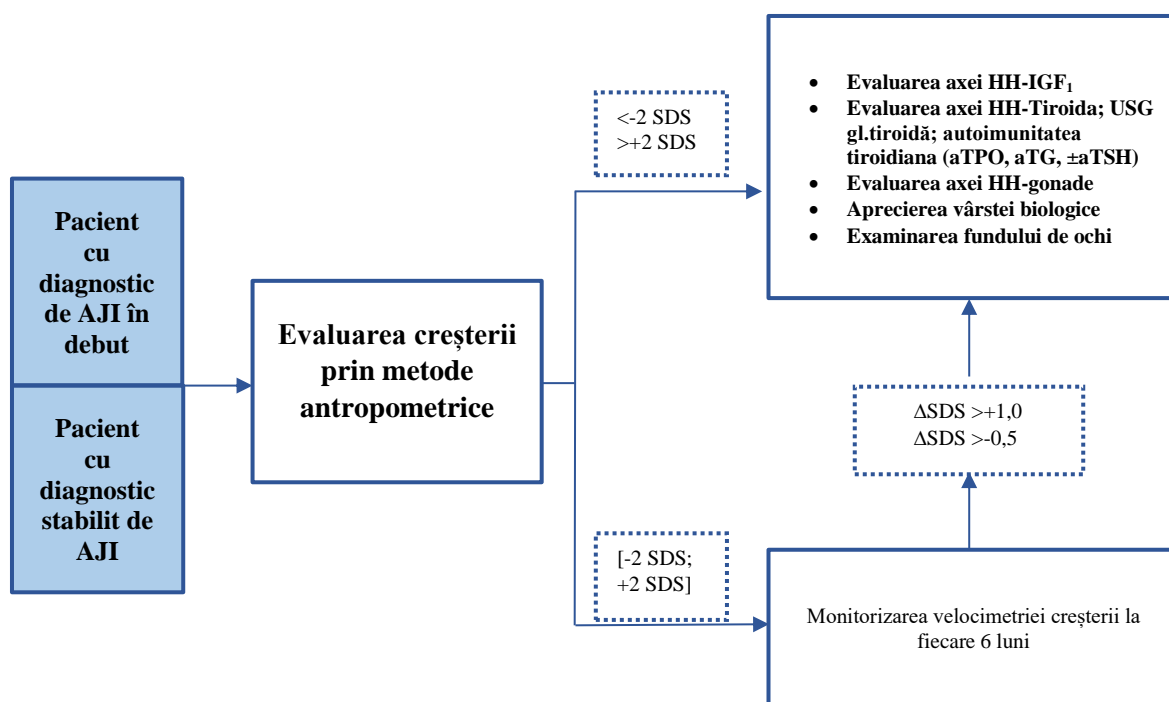


Figura 3.27. Algoritm propus pentru evaluarea creșterii (fiziologie și patologie) la copiii cu debut sau diagnostic cunoscut de AJI

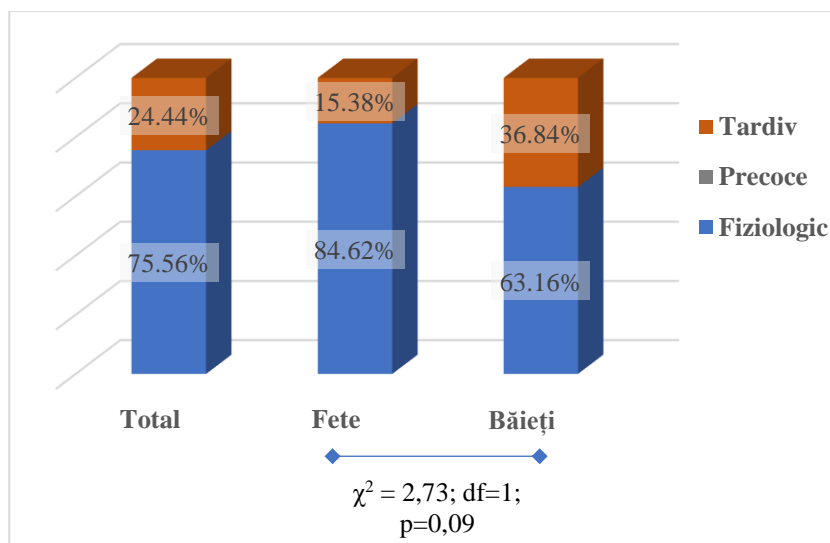
Sumarizând datele obținute în studiul propriu și analizând ghidurile internaționale, am creat un algoritm de diagnostic și management al complicațiilor de dezvoltare și al comorbidităților endocrine în AJI (Anexa 7). În figura 3.27 este ilustrat componentul de evaluare și monitorizare a creșterii la copiii cu AJI. Reiterăm că, evaluarea amănunțită a dezvoltării fizice și monitorizarea simultană a activității bolii sunt componente esențiale în managementul AJI.

4. DEZVOLTAREA PUBERTARĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

4.1. Dereglările de pubertate la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

În acest capitol al tezei, oferim o descriere a evoluțiilor cheie în înțelegerea noastră a pubertății la copiii cu boală cronică, după modelul artritei juvenile.

În cadrul studiului, pubertatea a fost evaluată la toți copiii incluși în cercetare, care la momentul înrolării aveau vârsta mai mare de 11 ani. Prin urmare, subiecții subplotului L2 – copiii reprezintă obiectul cercetării pentru dezvoltarea pubertară, dar și pentru evaluarea patologiei și a



disfuncției hormonale aferente acesteia.

Debutul pubertății a survenit în mod fiziologic în doar 75,56% din cazuri în subplotul L2 de copii pubertari. În 24,44% din copii s-a observat debut tardiv al pubertății. În lotul general de cercetare nu s-a înregistrat niciun caz de pubertate precoce. În funcție

Figura 4.1. Debutul pubertății în subplotul de cercetare L2 – copii pubertari cu artrită juvenilă idiopatică, %

de sexe, s-au observat diferențe între fete și băieți. Pubertatea fiziologică, în cazul fetelor, a fost evaluată în proporție de 84,62%, iar la băieți - în 63,16% din cazuri. Astfel, la băieți s-a constatat mai frecvent debutul tardiv al pubertății în 36,84% din cazuri față de subplotul fetelor în proporție de 15,38% din cazuri ($\chi^2 = 2,73; GL=1; p=0,09$). Atât la fete, cât și la băieți, nu s-au înregistrat cazuri de pubertate precoce (figura 4.1).

Follow-up-ul la distanță, la intervale de 6, 12 și 18 luni, a pus în evidență o evoluție fiziologică a pubertății odată survenită, în 64,44% din cazuri din L2, în cazul fetelor - în 76,92% din ele, iar la băieți - în doar 47,37% din cazuri (figura 4.2). Lent progresivă, pubertatea a fost evaluată la distanță în 26,67% dintre participanții din subplotul general de studiu, mai frecvent în cazul băieților (36,84%) față de subplotul fetelor (19,23%). Mai grav, s-a observat 8,89% cazuri de copii cu pubertate stagnată. Însă, pubertatea stagnată a fost depistată la băieți într-un raport de 15,79% față de fete în 3,85% din cazuri. Aplicarea analizei statistice prin metoda tabelor de contingență dintre subploturile fetelor și băieților relevă diferențe statistic slab semnificative ($\chi^2 = 4,52; GL=2; p=0,1$).

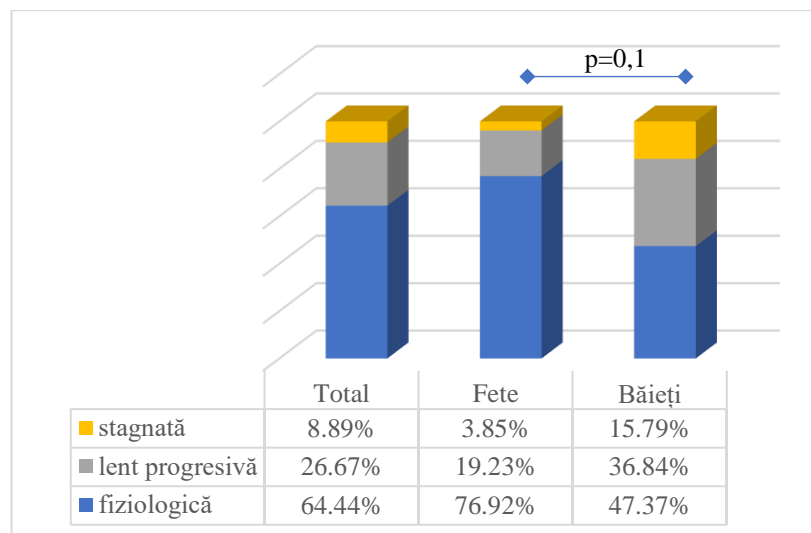


Figura 4.2. Evoluția pubertății în sublotul de cercetare L2 – copii pubertari cu artrită juvenilă idiopatică, %

Clinic, evaluarea pubertară conform stadializării după Tanner, diferă în funcție de sexe, inclusiv la subiecții sănătoși. Provocarea studiului curent a fost de a evalua clinic și paraclinic dezvoltarea pubertară la copiii cu AJI, precum și influențele artritei asupra evoluției pubertății la distanță de 18 luni.

Pubertatea la băieți debutează cu creșterea volumului testicular. În tabelul 4.1. este prezentată distribuția volumului testicular în lotul general de studiu (băieți 0-18 ani), precum și în sublotul L2 – pubertari (băieți mai mari de 11 ani). Este important de menționat că, 15,78% din cazuri (ÎÎ 95%: -0,6%; 32,18%), băieți din sublotul L2-pubertari, cu volumul testicular prepubertar, respectiv mai mic de 3 ml, clinic reprezintă pubertate tardivă la băieți.

Volumul testicular	Băieți din studiul descriptiv			Băieți din sublotul L2-pubertari		
	abs	%	ÎÎ 95%	abs	%	ÎÎ 95%
1-3 ml	28	63,63	49,42; 77,85	3	15,78	-0,6; 32,18
4-6 ml	5	11,36	1,98; 20,74	5	26,31	6,51; 46,11
7-10 ml	5	11,36	1,98; 20,74	5	26,31	6,51; 46,11
11-16 ml	6	13,63	3,49; 23,77	6	31,57	10,67; 52,47
17-27 ml	0	0	-	0	0	-

Volumul testicular corelează puternic direct proporțional cu vârsta la examinare a pacientului ($r=0,88$). Vis-a-vis de valorile indicatorilor auxologici, volumul testicular corelează mai puternic cu talia ($r=0,58$), față de greutate ($r=0,40$). Între valoarea absolută a IMC și volumul testicular nu s-a observat nici o corelație statistic semnificativă. Însă datele studiului prezintă o corelație invers proporțională moderată între valoarea volumului testicular și z-scorul exprimat în SD pentru IMC ($r= -0,41$).

Luând în considerație corelația intensă dintre volumul testicular și vârsta, ulterior, s-a aplicat regresia lineară. Rezultatul verificării puterii de predicție a modelului relevă valoarea lui r^2 (0.64), fapt ce denotă că, în 64% din cazuri, inducerea pubertară la băieți a fost semnificativ influențată de variabilele independente introduse în studiu ($r^2=0,64$; $r^2_{ajustat}=0,63$; $p<0,01$).

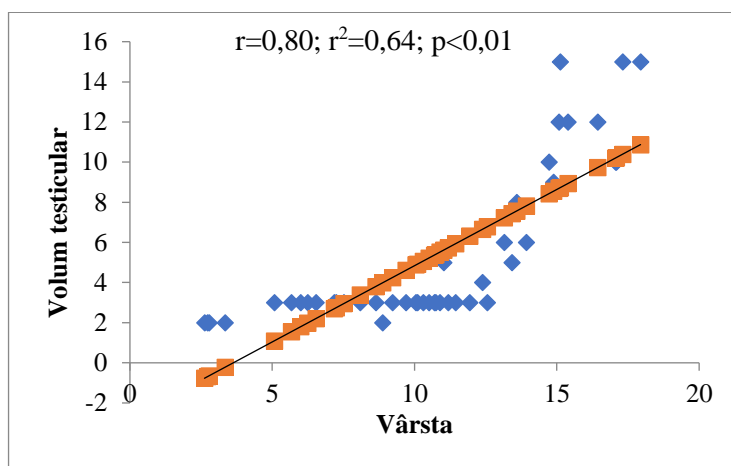


Figura 4.3. Valoarea predictivă a vârstei asupra volumului testicular la băieți cu AJI

Clinic, evaluarea pubarhei la băieți a relevat stadiul mediu de dezvoltare de $2,26\pm 1,28$, față de $2,76\pm 0,65$ în cazul fetelor. Diferențe între sexe prin metoda de comparare a mediilor au fost constatate a fi slab semnificative din punct de vedere statistic ($z = -1,58$; $p = 0,05$). Scorul mediu pentru adrenarhă la fel este semnificativ mai mic ($p < 0,05$) în cazul băieților ($1,89\pm 0,87$) față de fete ($2,38\pm 0,85$). La băieți, valoarea medie a scorului de evaluare a genitaliilor este de $2,52\pm 1,52$, iar în cazul fetelor valoarea medie a telarhei a fost evaluată la $3,84\pm 1,08$ (Tabel A.4.1).

Sumarizând componentele de evaluare pubertară, stadiul Tanner la înrolare în cercetare, la băieți a fost semnificativ mai mic comparativ cu fetele ($2,89\pm 1,72$ la băieți versus $4,65\pm 1,12$ la fete; $z = -3,54$; $p < 0,0001$). Evaluarea pubertară, în dinamică la 6, 12 și 18 luni, denotă diferențe persistente între sexe, însă cu o dinamică pozitivă a stadiului Tanner la băieți. Astfel, se reduce din diferența mediilor scorurilor, respectiv cu semnificație statistică de $p < 0,001$ la 6 luni și 12 luni, iar la 18 luni - cu valoarea $p < 0,01$ (Tabel A.4.1).

În tabelul A.4.2. sunt ilustrate datele obținute în studiul propriu în funcție de sex și de subtipul de debut al AJI. La băieți, scorul mediu al pubarhei a fost, cel mai redus, la subiecții cu AJI oligoarticular cu valoare medie de $1,66\pm 1,03$ față de subiecții cu AJIs și AJIp cu valoare medie mai mare de 2. Incidența a scos la iveală 66,67% dintre copiii cu AJIo cu stadiul 1 al pubarhei, față de 40% în AJIs și 37,5% în AJIp. Analiza statistică prin aplicarea coeficientului de contingență χ^2 nu a relevat diferențe semnificative statistic ($\chi^2 = 3,25$; GL=6; $p > 0,05$). De asemenea, scorul mediu al adrenarhei și de evaluare a genitaliilor, la fel, a fost cel mai redus în AJIo față de celelalte

subtipuri. Incidența a relevat 66,67% cazuri de copii cu AJIo cu stadiul 1 al adrenerhei, față de 40% în AJIs și 25% în AJIp ($\chi^2 = 2,71$; GL=6; $p>0,05$). Conform datelor de incidență, stadiul 1 al genitaliilor a fost evaluat la copii cu AJIo (66,67%) față de 12,4% - în AJIp. La copiii cu AJIs nu au fost subiecți cu stadiul 1 al genitaliilor ($\chi^2 = 2,71$; GL=6; $p>0,05$).

În cazul fetelor, scorul mediu al pubarhei a fost cel mai redus la subiecții cu AJI sistemic cu valoare medie de $2,33\pm 0,57$ față de subiecții cu AJIo ($2,6\pm 0,54$) și AJIp ($2,93\pm 0,68$) cu valoare medie mai mare. Incidența a relevat stadiul 1 al pubarhei doar în 6,25% din cazurile de copii cu AJIp. În celelalte subtipuri au fost înregistrate stadiul 2 și mai mult. Analiza statistică prin aplicarea coeficientului de contingență χ^2 nu a relevat diferențe semnificative statistice ($\chi^2 = 8,17$; GL=6; $p>0,05$). Spre deosebire de lotul băieților, scorul mediu al adrenerhei și de evaluare a genitaliilor, a fost cel mai redus în AJIs față de celelalte subtipuri, valorile testelor statistice fiind indicate în tabelul 4.2 din anexa 4. Incidența a relevat o proporție de 66,67% din cazuri de copii cu AJIs cu stadiul 1 al adrenerhei, față de 25% în AJIo și 6,25% - în AJIp ($\chi^2 = 8,12$; GL=6; $p>0,05$). Conform datelor de incidență, stadiul 1 al telarhei a fost evaluat doar la copiii cu AJIp. La copiii cu AJIs și AJIo nu au fost subiecți cu stadiul 1 și 2 al telarhei. ($\chi^2 = 2,72$; GL=6; $p>0,05$).

Analiza comparativă între sexe, cu valorile medii la băieți versus fete, a relevat diferențe statistice, îndeosebi, pentru subiecții cu AJIo. Astfel, evaluarea comparativă a pubarhei și adrenerhei între fetele și băieții cu AJIo a relevat diferențe statistice slabe ($p<0,1$). Între sexe, scorul Tanner sumarizat la înrolare în cercetare, precum și în program de follow-up la distanță de 6, 12 și 18 luni, a relevat diferențe statistice puternic semnificative, băieții fiind cu un scor mai mic comparativ cu fetele doar în subtipul de debut al bolii oligoarticular ($p<0,05$) și cel poliarticular seronegativ ($p<0,05$). Diferențe statistice între sexe, în debutul sistemic al AJI nu s-au constatat (tabel A.4.2.).

Regresia puterii statistice la distanță poate avea explicație duală: (1) pubertatea survine mai tardiv la băieți comparativ cu fetele și (2) controlul bun al maladiei permite copilului cunoscut cu AJI de a recupera mecanismul fiziologic de dezvoltare odată cu inducerea și menținerea remisiei bolii.

În lotul fetelor, menstruația a fost raportată în 88,46% din cazuri, iar 11,54% din ele încă nu au indicat prezența menstruației, în pofida vârstei pubertare și a dezvoltării fiziologice. Din cele 88,46% din cazuri, 65,39% - au negat dereglări de ciclu menstrual, iar 56,53% din ele - au raportat disfuncții a menstruației propriu-zise. În figura 4.4. este reprezentată incidența dereglărilor ciclului menstrual și a patologiei menstruației în subplotul fetelor din cadrul cercetării.

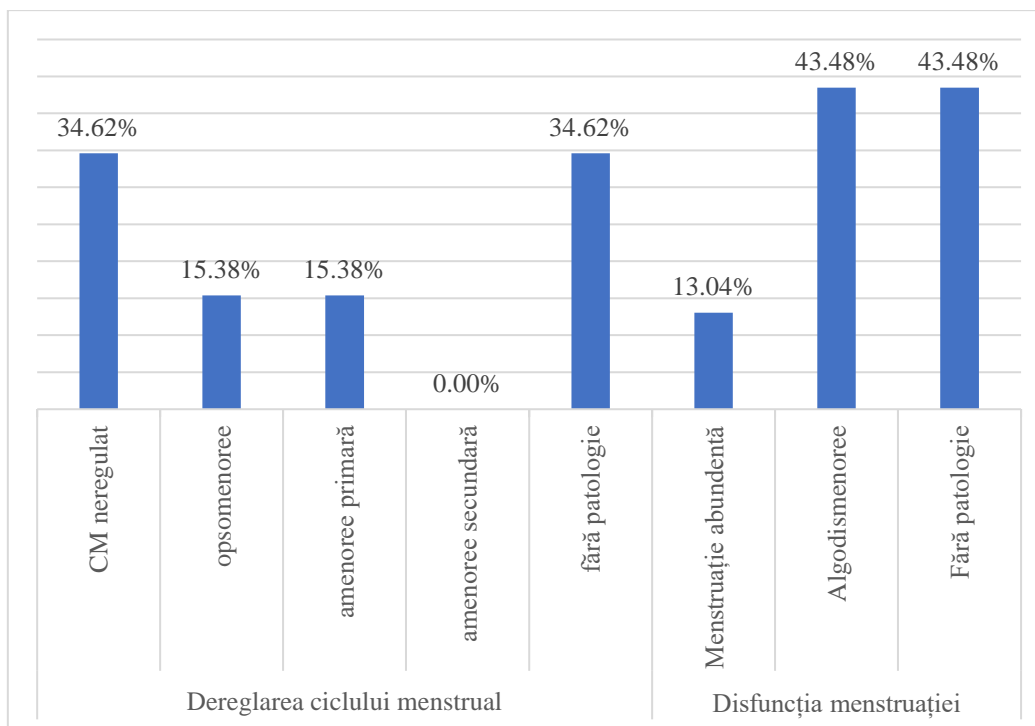


Figura 4.4. Tulburările ciclului menstrual la fetele cu AII, %

Pentru a stabili existența unor corelații între evaluarea clinică a pubertății și parametrii antropometrici, dar și indicii de apreciere a activității AII, am calculat coeficientul de corelație linear Pearson (Tabel A.4.3).

Conform datelor reflectate în tabel 4.3 din anexa 4, putem concluzia astfel:

1. Evaluarea clinică a pubarhei și a adrenarhei corelează cu vârsta la momentul includerii în cercetare cu o mai puternică semnificație statistică la băieți, față de lotul fetelor, unde indicele r indică o corelație moderată;
2. Sumarizarea criteriilor clinice sub forma stadiului Tanner corelează puternic cu vârsta la înrolare în egală măsură ($r > 0,7$) atât în cazul băieților, cât și în cazul fetelor;
3. Corelații moderate cu durata bolii a fost constatată doar în lotul băieților și probabil corespunde incidenței dereglărilor de pubertate mai frecvent constatate la băieți decât la fete;
4. Stadiile clinice ale pubertății și, inclusiv, stadiul Tanner, corelează puternic cu indicatorii antropometrici și IMC ($r > 0,5$) atât la fete, cât și la băieți;
5. S-a constatat o corelație invers proporțională cu indicii de apreciere a AII atât cel raportat de către pacient/părinte (EGB-P), cât și cel raportat de către medic (EGB-M);
6. Nu s-au depistat corelații semnificative statistic cu indicii de laborator importanți în monitorizarea AII (VSH și PCR), precum și corelații nesemnificative statistic cu scorurile de severitate ale AII (DAS₂₈ și JADAS₇₁);

7. Rolul glandei tiroide, funcțional, a fost reflectat prin corelații invers proporționale moderate între valoarea medie a TSH-ului și stadiile clinice ale pubertății doar la băieți;

8. În cazul fetelor, rolul glandei tiroide asupra dezvoltării pubertare este sugerat de corelația moderată mai exprimată față de băieți dintre volumul estimat ecografic și stadiile clinice ale pubertății și stadiul Tanner sumarizat.

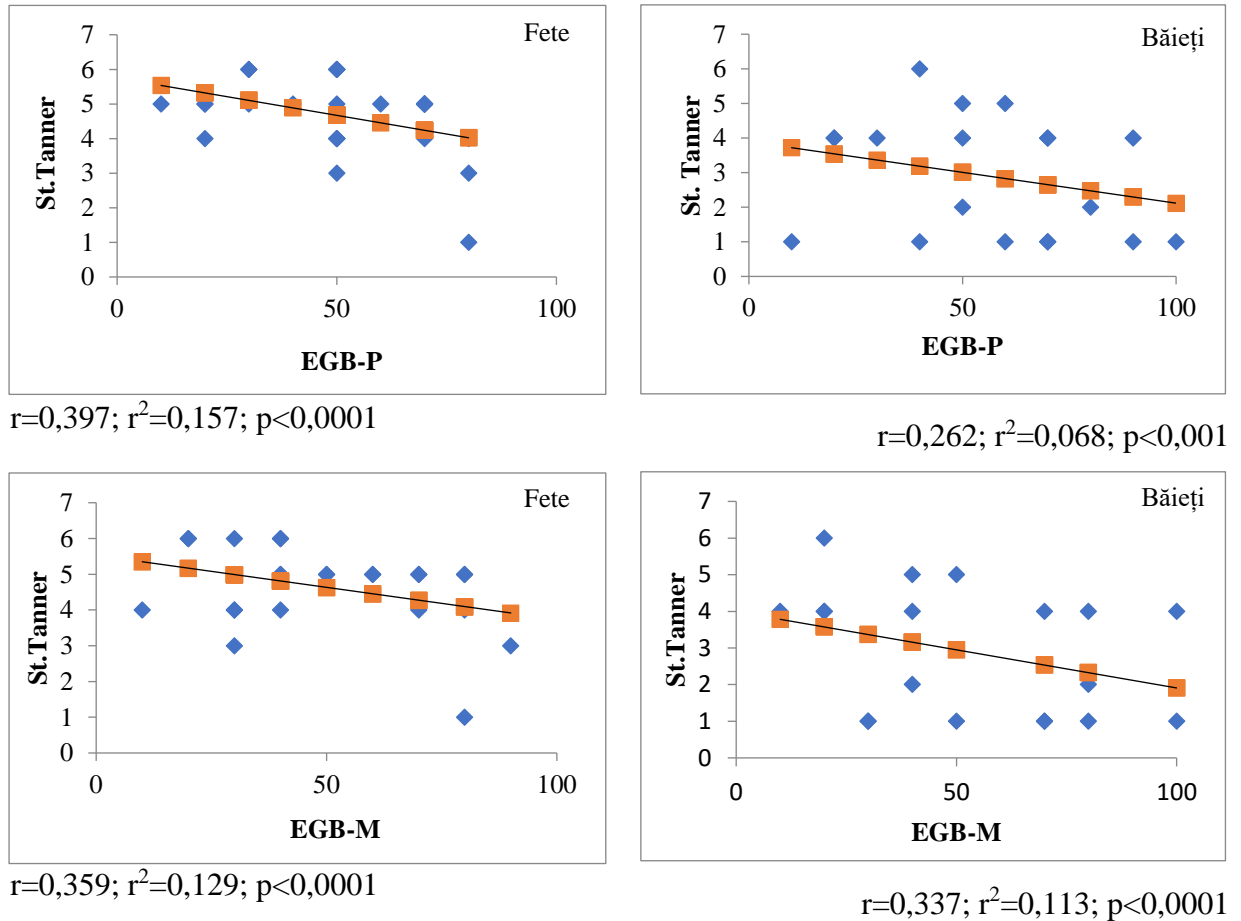


Figura 4.5. Valoarea predictivă a EGB-P și EGB-M asupra dezvoltării pubertare conform clasificării Tanner la copii cu AJI în funcție de sex

Luând în considerație corelația la aplicarea testului statistic Pearson dintre stadiul Tanner sumarizat și indicii de apreciere a AJI de către pacient/părinte (EGB-P) și medic (EGB-M), ne-am propus de a aplica regresia lineară în vederea verificării puterii de predicție a dezvoltării pubertare la copiii cu boală. Atât la fete, cât și la băieți au fost identificate semnificații puternic statistice între parametrii predictivi și cei independenți – cu cât EGBP și EGBM indică o valoare mai mare, cu atât stadiul Tanner este mai mic și viceversa.

4.2. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizar-gonadal în artrita juvenilă idiopatică

În materialul următor este prezentată analiza rezultatelor cercetărilor efectuate la nivelul axei hipotalamo-hipofizară-gonadale. Astfel, au fost evaluați următorii hormoni atât la nivel central (LH, FSH și prolactina), cât și la nivel periferic (testosteron total, estradiol și progesteron), precum și proteina de transport a hormonilor sexuali (SH-BG).

La nivelul tropilor hipofizari nu au fost identificate devieri majore în analizele subiecților din cercetare. Conform datelor din figura 4.6, observăm valori corespunzătoare normelor de vârstă și sex în 95,6% din cazuri pentru LH în subplotul L2 – copii pubertari. Aceeași rată se păstrează și în funcție de sex, fără diferențe semnificative statistic ($\chi^2 = 0,05$; GL=2; $p > 0,05$).

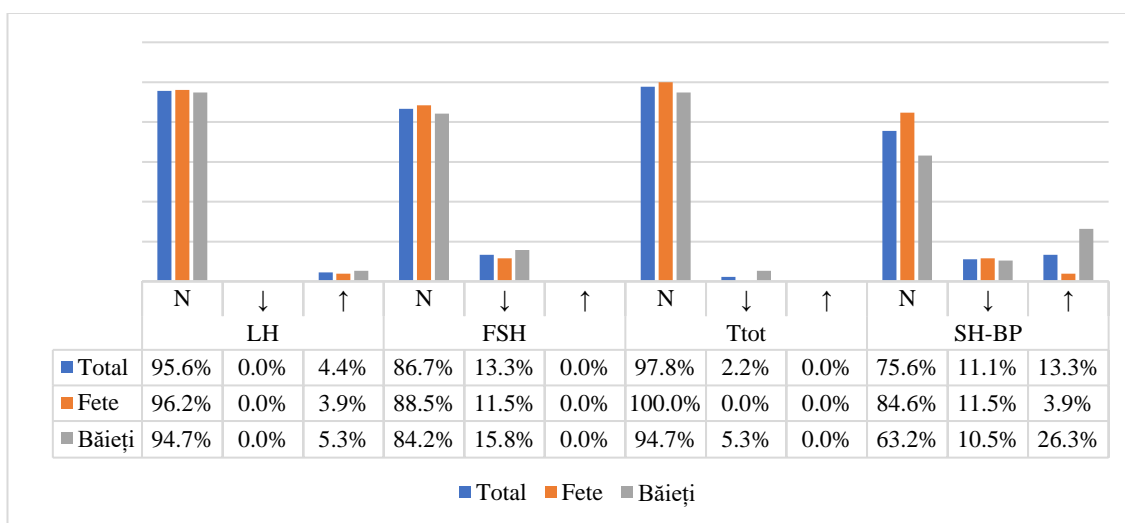


Figura 4.6. Distribuția disfuncțiilor hormonale a axei hipotalamo-hipofizare-gonadale la copiii cu artrită juvenilă, %

Valorile serice ale FSH-ului s-au încadrat în limitele corespunzătoare normelor de vârstă și sex în proporție de 86,7% din cazuri L2, restul de 13,3% din cazuri fiind valori scăzute. Incidența valorilor scăzute ale FSH-ului la băieți a fost identificată mai elevată (15,8%) față de grupul fetelor (11,5%). Analiza prin tabelele de contingență a relevat diferențe statistice slab exprimate ($\chi^2 = 3,6$; GL=2; $p < 0,1$).

În lotul fetelor, analiza hormonilor periferici predilecți sexului feminin – estrogenii și progesteronul – nu au relevat disfuncții hormonale. Astfel, 100% din cazuri s-au încadrat în valorile de referință pentru vârstă. Similar, în lotul fetelor, nu au fost identificate disfuncții de secreție a testosteronului, 100% din fete fiind cu valori normale în serurile examinate.

În cazul băieților, conform datelor de referință a laboratorului, analiza serică a testosteronului a relevat valori scăzute în 5,3% din cazuri. În cele ce urmează, am considerat oportun de a analiza și compara datele absolute obținute de noi cu valorile de percentile per% 2,5, 50 și 97,5 specifice vârstei și sexului. Din figura 4.7 înțelegem că în subplotul copiilor pubertari, de

fapt 28,89% dintre ei, au valori ale testosteronului cuprinse între per% 2,5 și per%50. Pentru băieți, incidența este mai mare, cu valorile cuprinse în 68,42% din cazuri mai mici de per% 50. În cazul fetelor, 100% dintre ele au valori ale testosteronului cuprinse între per%50 și per%97,5. Aplicarea tabelor de contingență pentru interpretarea conform sistemului de percentile a relevat diferențe statistice semnificative între fete și băieți ($\chi^2 = 25,01$; GL=3; $p < 0,00001$).

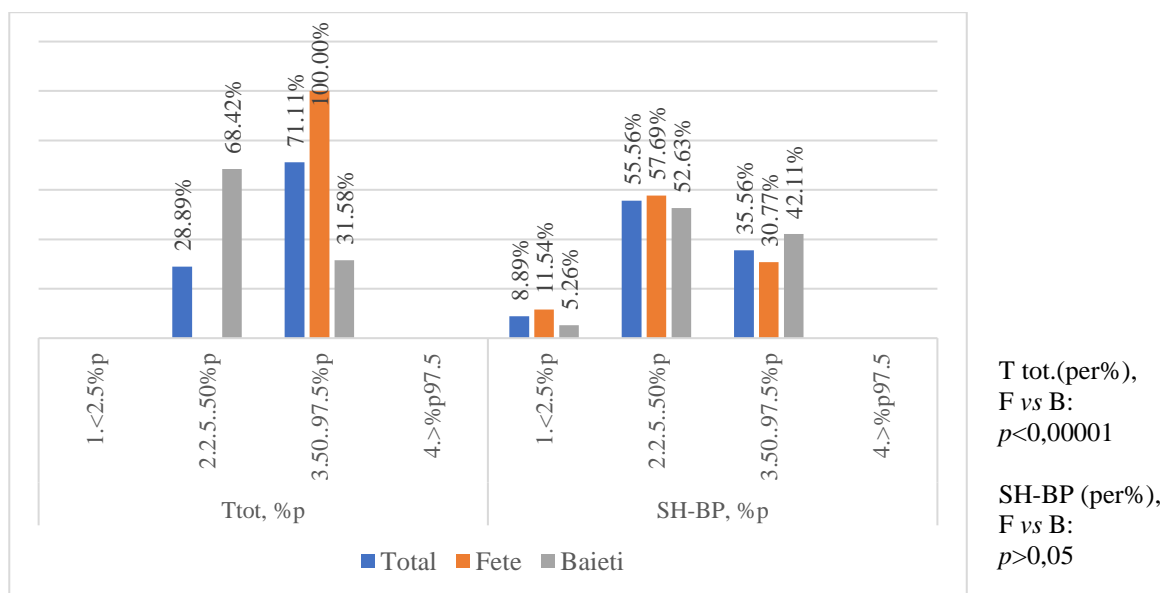


Figura 4.7. Distribuția testosteronului total și a proteinei de transport a hormonilor sexuali în sublotul L2 de cercetare și în funcție de sex, %

În continuarea realizării sarcinilor preconizate, am evaluat nivelul seric al proteinei de transport a hormonilor sexuali (SH-BG). Din figura 4.7. putem concluziona că nivelul secretat de SH-BG este redus la nivelul întregului sublot L2-pubertar de evaluare. Totodată, conform datelor de referință a laboratorului, 26,3% dintre băieți și 3,9% dintre fete prezintă valori elevate, iar 11,5% dintre fete și 10,5 % dintre băieți au nivel al SH-BG-ului scăzut. Analiza datelor prin tabellele de contingență a relevat diferențe statistice slab exprimate ($\chi^2 = 4,83$; $df=2$; $p < 0,1$).

Reinterpretarea datelor cu ajutorul sistemului de percentile per% 2,5, 50 și 97,5 specifice vârstei și sexului a prezentat faptul că 8,89% din sublotul L2, propriu-zis 11,54% dintre fete și, respectiv, 5,26% dintre băieți au valori ale SH-BG-ului mai mici de per% 2,5. Totodată, valori cuprinse între per% 2,5 și per% 50 au fost identificate la 57,69% dintre fete și în 52,63% din cazuri la băieți. În pofida datelor obținute conform datelor de referință a laboratorului, în sistemul de percentile, nici la fete, nici la băieți, nu au fost identificați indivizi cu valori sporite ale SH-BG mai mari de per% 97,5.

Am continuat cercetarea prin aplicarea testului de corelație Pearson, pentru identificarea interrelațiilor dintre valorile de laborator a parametrilor axei hipotalamo-hipofizare-gonadale și parametrii de monitorizare a AJI.

În subplotul L2 – copii pubertari, au fost identificate corelații după cum urmează:

- Tropii hipofizari – LH și FSH, corelează moderat, invers proporțional cu vârsta copilului la înrolare în cercetare, $r = -0,339$ pentru LH și $r = -0,468$ pentru FSH.
- LH și FSH, mai corelează direct proporțional, în măsură mai mică cu IGF1 și IGF-BP3. Astfel, pentru IGF1, înregistrează un indice $r = 0,177$ pentru LH și $r = 0,169$ pentru FSH. Respectiv, comparativ cu IGF-BP3, LH corelează moderat cu $r = 0,234$, iar cu FSH – $r = 0,205$.
- La fete, s-a identificat o corelație direct proporțională semnificativă între NAT și estrogen ($r = 0,539$) și, respectiv, cu progesteronul ($r = 0,502$). Luând în considerație, corelația determinată ne-am propus de a aplica regresia lineară în vederea verificării puterii de predicție a disfuncțiilor hormonale în dependență de indicele NAT din cadrul AJI (figura 4.8).

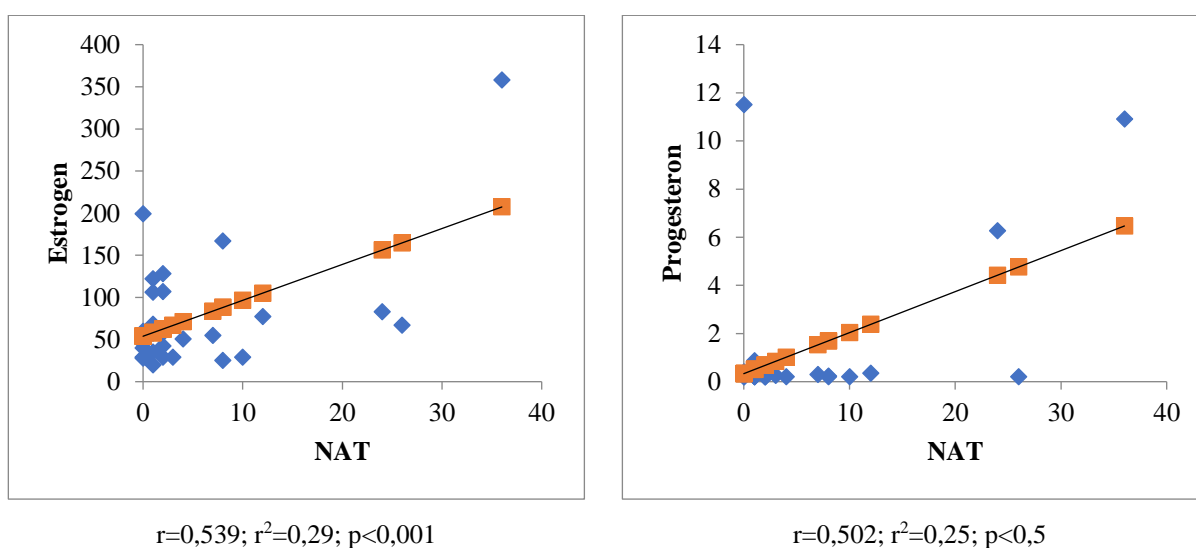


Figura 4.8. Valoarea predictivă a NAT asupra disfuncției hormonale gonadale la fete cu AJI

- Testosteronul, la nivelul întregului subplot de cercetare L2, corelează moderat, direct proporțional ($r = 0,318$) cu vârsta copilului la înrolare în cercetare. Corelații semnificative au fost identificate în raport cu indicii antropometrici evaluați, la fel, la înrolarea în cercetare. Prin urmare, cu talia copiilor acesta corelează cu o valoare $r = 0,520$, iar pentru masă – $r = 0,401$.
- S-au constatat corelații negative moderate dintre testosteron și scorurile de activitate a AJI. Astfel, în raport cu DAS28 s-a identificat un indice $r = -0,197$; pentru JADAS71 – $r = -0,222$. Corespunzător cu activitatea bolii exprimată în categorii, testosteronul corelează invers proporțional, cu o valoare statistică moderată ($r = -0,370$).
- Curios, SH-BG corelează negativ, moderat cu următorii parametri demografici și auxologici: vârsta la înrolare ($r = -0,229$), vârsta la debutul AJI ($r = -0,238$), masa ($r = -0,354$), talia ($r = -0,386$) și IMC ($r = -0,207$).

Concomitent, ne-am propus de a analiza diferențele de interrelații dintre parametrii hormonalai ai axei hipotalamo-hipofizare-gonadale și indicatorii bolii în funcție de sexe. În tabelul 4.4 din anexa 4. sunt sumarizate valorile indicelui r conform testului Pearson.

Analizând aceste date, am depistat diferențe semnificative între subloturile fetelor și, respectiv, ale băieților.

- Valoarea serică a LH și testosteron total corelează puternic, direct proporțional cu vârsta la înrolare în cercetare doar la băieți;
- Tropii hipofizari (LH și FSH) corelează intens direct proporțional cu indicii antropometrici la băieți, spre deosebire de corelații ne semnificative la fete;
- Testosteronul seric corelează direct proporțional cu indicii antropometrici mai intens la băieți față de fete;
- SH-BG corelează invers proporțional cu indicii antropometrici mai intens la băieți față de fete;

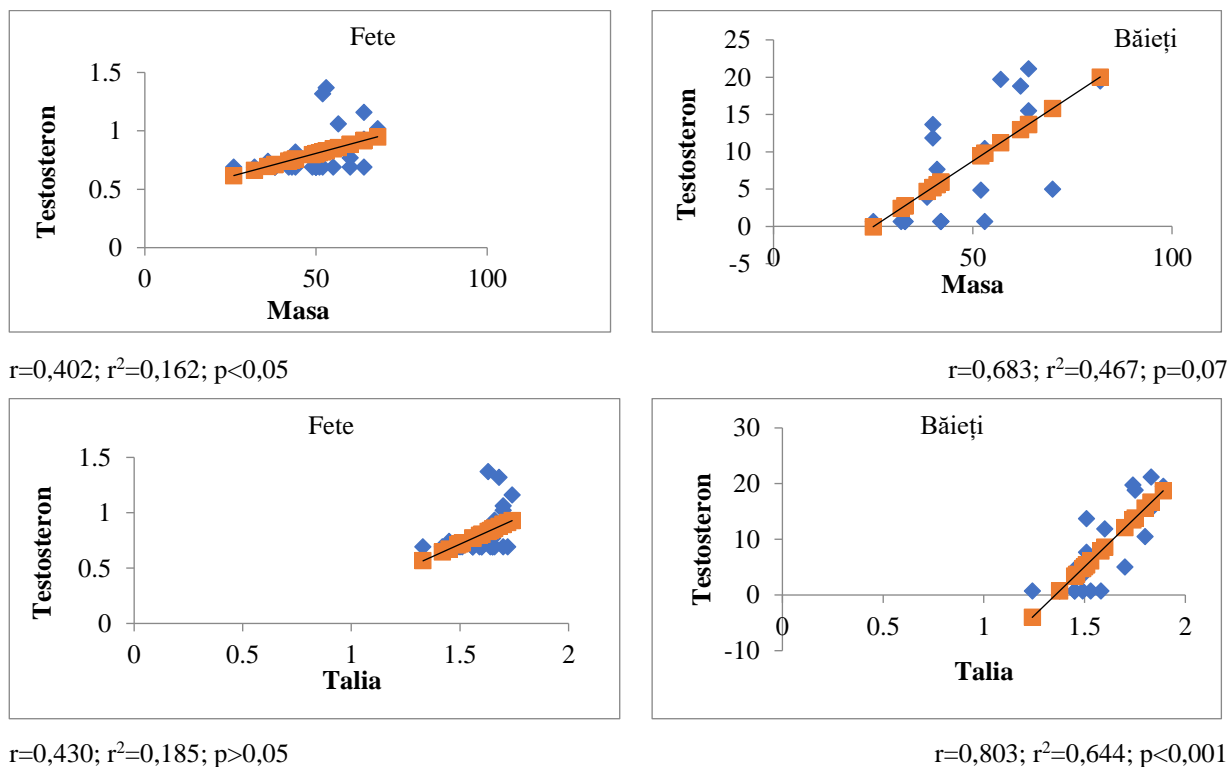


Figura 4.9. Valoarea predictivă a indicilor antropometrici asupra valorilor serice ale testosteronului total la copii cu AJI în funcție de sex

- Indicii de activitate ai AJI (VSH și PCR), precum și scorurile de activitate ale bolii (DAS28 și JADAS71) corelează invers proporțional cu analizele hormonilor tropici hipofizari și periferici gonadali doar în grupul de evaluare al băieților. Spre deosebire de băieți, la fete s-a identificat corelație directă, moderată doar între estradiol și progesteron cu scorurile de activitate a AJI.

▪ Un alt trop hipofizar, TSH, corelează în grupul fetelor direct proporțional cu FSH și invers proporțional cu estradiolul și progesteronul. Invers, testosteronul seric corelează direct, puternic statistic atât cu TSH, cât și cu volumul estimat ecografic, doar în lotul fetelor. La băieți, volumul estimat al tiroidei corelează moderat negativ cu SH-BG și direct proporțional cu FSH și testosteronul total.

Luând în considerație corelația la aplicarea testului statistic Pearson dintre testosteronul seric și indicii antropometrici, ne-am propus de a aplica regresia lineară în vederea verificării puterii de predicție la copii. Au fost identificate semnificații puternic statistice între parametrii predictivi și cei independenți la fete pentru greutatea versus testosteron, iar la băieți – pentru talie versus testosteron. Regresia lineară pentru acești indicatori este prezentată în figura 4.9.

4.3. Velocimetria creșterii în perioada de pubertate la copiii cu AJI

Am continuat cercetarea prin prisma obiectivelor trasate, evaluând caracteristicile antropometrice ale subiecților din subplotul L2 – copii pubertari, la momentul inițierii cercetării, precum și follow-up la distanță de 6, 12 și 18 luni de la înrolare, în funcție de stadiul pubertar de dezvoltare. În vederea analizei comparative, am segregat subiecții din subplotul L2 în conformitate cu stadiul Tanner. Astfel, în materialul ce urmează, am analizat rezultatele cercetării prin prisma a 3 loturi de investigare: T1— copii ce prezintă stadiul Tanner Ia și Ib; T2 - stadiul Tanner II și III; T3 - stadiul Tanner IV și V.

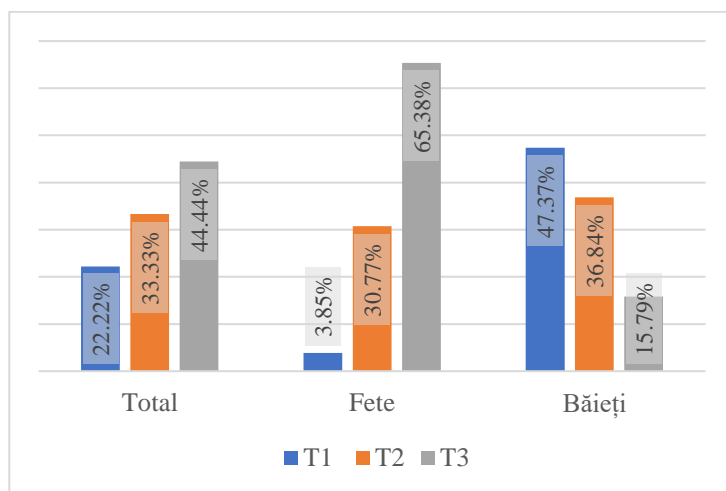


Figura 4.10. Distribuția subploturilor de cercetare în funcție de stadiul Tanner și sexul copiilor cu AJI, %

Conform figurii alăturate (figura 4.10), observăm în grupul băieților, 47,37% în subplotul T1, respectiv 36,84% în T2 și 15,79% în T3. Invers, în lotul fetelor 65,38% sunt încadrate în T3, 30,77% în T2 și doar 3,85% în subplotul T1. Analiza prin tablele de contingență a relevat diferențe statistice puternic semnificative - $\chi^2 = 15,55$; $df=2$; $p<0,001$.

În tabelul A.4.5, sunt prezentate datele demografice ale subiecților din cercetare, astfel încât evaluarea ulterioară a datelor creșterii să fie obiectivă și corespunzătoare categoriei de vârstă și dezvoltare pubertară. Ținem să atragem atenția, repetat, despre vârsta mică la debut: conform studiului nostru, în fiecare din cele 3 subploturi de cercetare, se înregistrează subiecți cu vârsta

minimă de 1 – 2 ani. Nu mai puțin important este durata îndelungată a bolii. Fiecare din cele 3 subloturi înregistrează subiecți cu durata bolii mai mult de 10 ani, inclusiv copii cu istoric de 15 ani de boală, ceea ce denotă existența unui proces inflamator cronic, risc de a dezvolta complicații pe termen lung, deseori greu reversibile.

Totodată, ne-am propus de a analiza diferențele dintre subloturile de cercetare pentru evaluarea creșterii la înrolare în cercetare, precum și follow-up la distanță de 6, 12 și 18 luni. Astfel, pentru greutate, observăm valorile medii cele mai mici ale scorului Z la copiii din sublotul T1, însă fără diferențe semnificativ statistice față de celelalte 2 subloturi. Diferență neînsemnată statistic se înregistrează doar la subiecții sublotului T2 (Z scor pentru masă de $-0,67 \pm 1,68$) față de sublotul T3 (Z scor pentru masă de $-0,67 \pm 1,68$). Analiza statistică prin aplicarea testului z de comparare a mediilor între subloturi a relevat diferența statistică slabă.

Evaluarea taliei între subloturile de cercetare a relevat diferențe semnificativ statistice între subiecții sublotului T1 cu valoarea medie a scorului Z pentru înălțime de $-1,28 \pm 1,85$ față de sublotului T3 cu valoarea medie a scorului Z pentru înălțime de $+0,48 \pm 0,78$ ($p < 0,01$). De asemenea, s-au constatat diferențe semnificativ statistice și între subiecții lotului T2 vs T3 ($p < 0,01$). În evaluarea scorului mediu pentru IMC (tabelul A.4.6) între subloturile de cercetare nu au fost constatate diferențe semnificative statistice ($p > 0,05$).

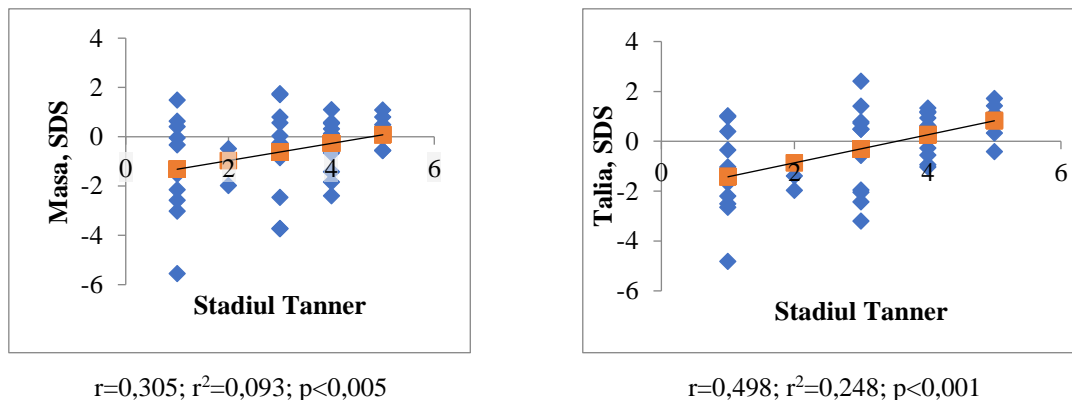


Figura 4.11. **Valoarea predictivă a stadiului Tanner asupra indicatorilor antropometrici la copii cu AJI**

În privința evaluării velocimetriei creșterii, din materialul prezentat în tabelul A.4.5, deducem că afectarea creșterii persistă în subloturile T1 și T2. Z scorul pentru T3, spre deosebire de celelalte subloturi, are o valoare medie pozitivă. La subiecții din sublotul T1, se observă o dinamică ușor negativă la follow-up de 6 luni, însă diferența este recuperată pe Z scor la evaluarea de la 12 și 18 luni. Acest fenomen poate fi explicat prin catch-up-ul creșterii în perioada de pubertate, concomitent cu obținerea remisiei bolii.

Asemănător datelor proprii, în literatură se regăsesc date potrivit cărora vârsta înaintată la prezentare a prezis îmbunătățirea creșterii verticale. Această asocieră poate fi legată de creșterea

pubertară. În schimb, un alt studiu a raportat că creșterea liniară observată în AJI și artrita poliarticulară în timpul vârstei de pubertate a fost semnificativ mai lentă decât la un grup observat înainte de pubertate, sugerând că schimbarea înălțimii în timpul pubertății ar putea fi mai sensibilă la factorii care afectează creșterea [101].

Luând în considerare corelația strânsă dintre stadiul Tanner și valoarea medie a Z scorului pentru masă ($r=0,305$, $p<0,005$) și talie ($r=0,498$, $p<0,001$), ne-am propus de a aplica regresia lineară în vederea verificării puterii de predicție a dezvoltării pubertare la copiii cu boală.

În figura 4.11. este ilustrat grafic rezultatul verificării puterii de predicție a modelului. În cazul evaluării greutatea în funcție de stadiul Tanner, relevăm valoarea lui r^2 (0.093), ceea ce denotă faptul că, în 9,3% din cazuri, stadiul Tanner la fete a fost semnificativ influențată de variabilele independente introduse în studiu ($r=0,305$; $r^2=0,093$; $p<0,005$). În cazul evaluării taliei în funcție de stadiul Tanner, relevăm valoarea lui r^2 (0.248), ceea ce denotă faptul că, în 24,8% din cazuri, stadiul Tanner la băieți a fost semnificativ influențat de variabilele independente introduse în studiu ($r=0,498$; $r^2=0,248$; $p<0,001$).

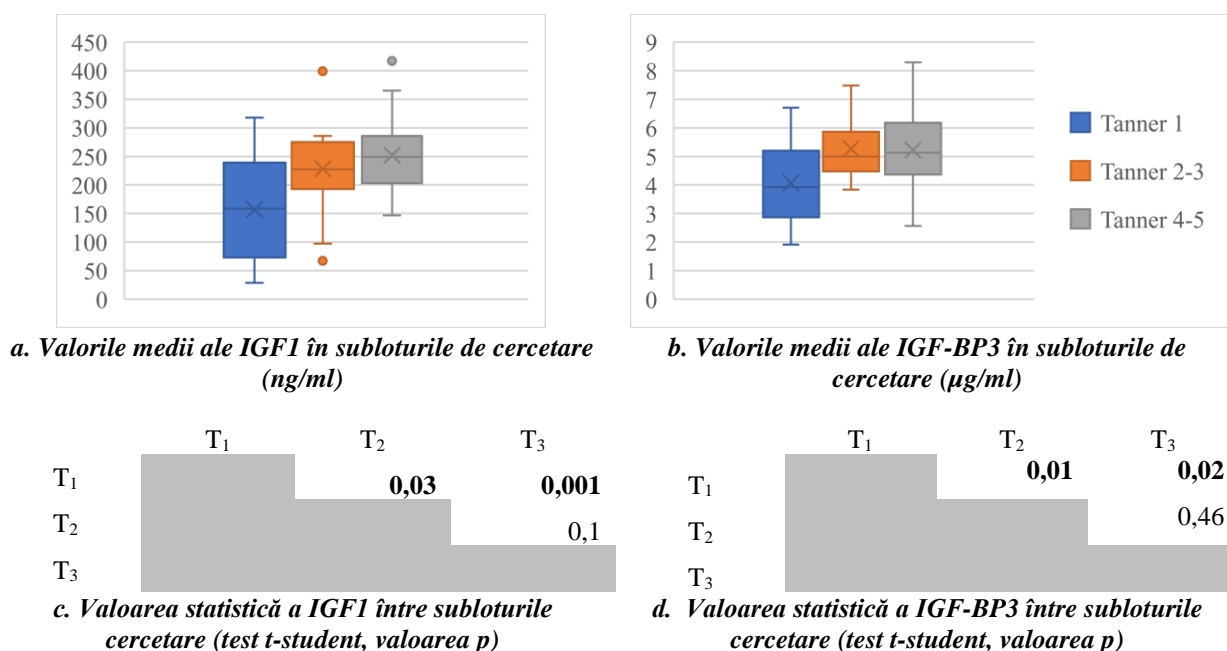


Figura 4.12. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 (a) și proteinei IGF-BP3 (b) în funcție de dezvoltarea pubertară și valoarea lor statistică între subloturile de cercetare (c, d)

Am completat studiul velocimetriei creșterii în funcție de stadiul Tanner prin evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF₁, precum și a proteinei de transport în subloturile segregate. Observăm diferențe semnificative statistic pentru ambii parametri ai axei evaluate. În cazul IGF-₁, semnificația statistică dintre valorile obținute la subiecții din sublotul T₁ față de cei din T₂ are o

putere de $p < 0,05$; iar între T_1 față de cei T_3 – $p < 0,001$. Diferență nesemnificativă statistică a fost identificată între subloturile T_2 față de T_3 . Similar, s-au constatat diferențe statistice și pentru valorile medii ale IGF-BP3 din subloturile analizate. Semnificație statistică cu $p < 0,05$ a fost constatat doar între sublotul T_1 față de T_2 și, respectiv T_3 (Figura 4.12).

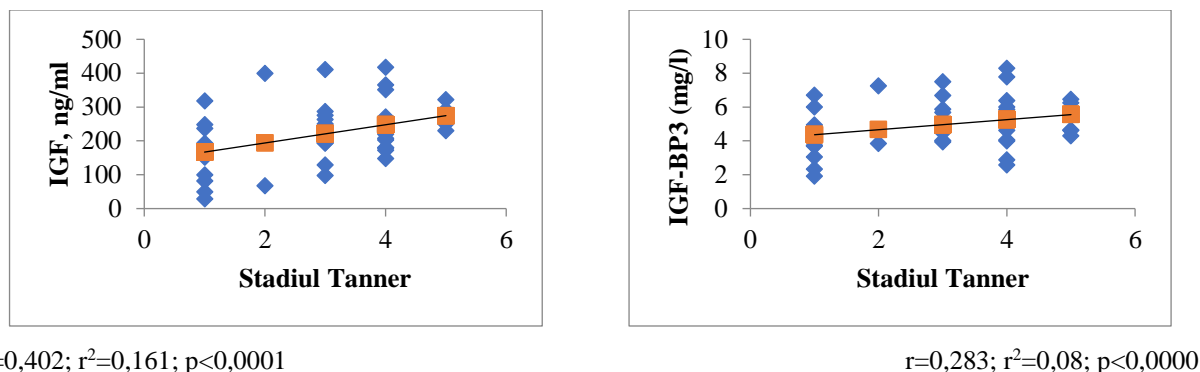


Figura 4.13. Valoarea predictivă a stadiului Tanner asupra valorilor serice ale IGF₁ și IGF-BP₃ la copii cu AJI

Ținând cont de testul Pearson dintre indicii pubertari și valorile serice ale IGF₁ ($r=0,402$, $p < 0,0001$) și IGF-BP₃ ($r=0,283$, $p < 0,0000$), am continuat analiza statistică prin evaluarea puterii de predicție dintre evaluarea Tanner și analizele de laborator la copii AJI. În figura 4.13. am reprezentat grafic rezultatul verificării puterii de predicție a modelului. În cazul evaluării parametrilor – stadiul Tanner *versus* IGF₁, relevăm valoarea lui r^2 (0.161), ceea ce denotă faptul că, în 16,1% din cazuri, stadiul Tanner a fost semnificativ influențată de nivelul seric al IGF₁ ($r=0,402$; $r^2=0,161$; $p < 0,0001$). În cazul evaluării stadiului Tanner *versus* IGF-BP₃, relevăm valoarea lui r^2 (0.08), ceea ce denotă faptul că, în 8% din cazuri, stadiul Tanner a fost semnificativ influențat de nivelul seric al IGF-BP₃ ($r=0,283$; $r^2=0,08$; $p < 0,000$).

4.4. Modificările prolactinei în artrita juvenilă idiopatică

În acest context, ne-am propus să evaluăm implicațiile prolactinei la copiii cu AJI, cercetând următoarele ipoteze: stările de hiperprolactinemie sunt corelate cu activitatea crescută a AJI; abnormalități ale prolactinei sunt comune și băieților, nu doar cohortei de fete. Analiza datelor cu privire la potențialul rol inflamator al prolactinei la pacienții cu AJI sunt prezentate în subcapitolul curent.

Valoarea medie a prolactinei în lotul general de studiu este de $211,20 \pm 174,77$ mIU/l (min. 1,85 mIU/l; max. 1350 mIU/l; Î 95%: 175,97 mIU/l; 246,42 mIU/l). Graficul de tip „box-plot” din figura 4.14 reprezintă analiza descriptivă detaliată a valorilor serice ale prolactinei la subiecții incluși în studiu.

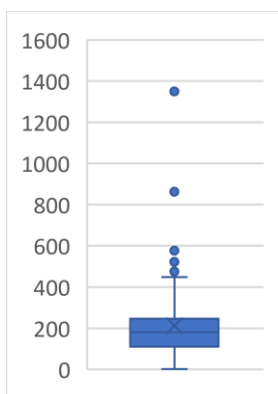


Figura 4.14. Valorile serice medii ale prolactinei la copii cu AJI, mIU/l

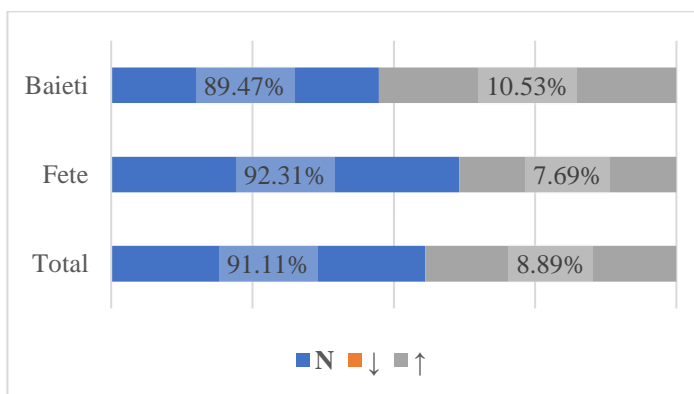


Figura 4.15. Interpretarea valorilor prolactinei la copii cu AJI și în funcție de sexe, %

Conform valorilor de referință după vârstă și sex, în 86,60% din cazuri au fost evaluate drept valori normale. În 9,28% din cazuri au fost identificate valori sporite, iar în 4,12% din cazuri – valorile au fost mai mici decât normele de referință de vârstă și sex. În cazurile cu valori sporite nu au fost relevate clinic semne și simptome de afectare de la nivel central, și anume – cefalee, afectarea câmpului vizual, galactoree etc.

Valorile prolactinei în funcție de sexe. În grupul fetelor, valoarea medie a prolactinei este de $260,29 \pm 205,53$ mIU/l (min. 71 mIU/l; max. 1350 mIU/l; Î 95%: 203,64 mIU/l; 316,94 mIU/l), față de sublotul băieților cu valoarea medie de $152,07 \pm 102,77$ mIU/l (min. 1,85 mIU/l; max. 577 mIU/l; Î 95%: 120,83 mIU/l; 183,32 mIU/l) (figura 4.16). Analiza statistică a mediilor (z test) a relevat diferențe semnificative statistic între subloturi cu valoarea $z=3,36$, $z_{critic}=1,64$, $p<0,001$.

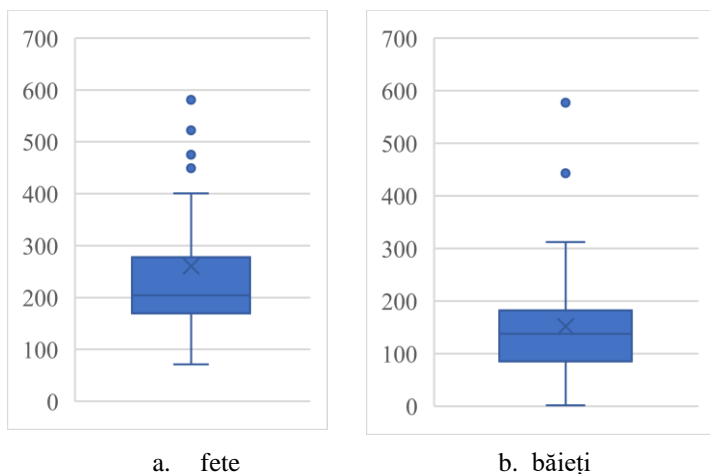


Figura 4.16. Valorile serice medii ale prolactinei la fete (a) și băieți (b) cu AJI, mIU/l

Conform valorilor de referință după vârstă atât la fete, cât și la băieți, au fost identificate valori normale ale prolactinei în aproximativ 86% din cazuri. Valori crescute au fost mai frecvent constatate la fete (13,21%) față de băieți (4,55%). Totodată, doar în lotul băieților au fost identificate 9,09% din cazuri de valori scăzute ale prolactinei. Aplicarea tabelor de contingență a identificat diferențe semnificative statistic între subloturile fetelor și băieților ($\chi^2 = 6,76$; $df=2$; $p<0,05$).

Valorile prolactinei în funcție de subtipul de debut al AJI. Cea mai mare valoare medie a prolactinei este de $305,5 \pm 172,44$ mIU/l (min. 112 mIU/l; max. 581 mIU/l; Î 95%: 195,93 mIU/l;

415,06 mIU/l) la subiecții cu debut sistemic al AJI, față de celelalte 2 subtipuri frecvente de debut al AJI (figura 4.17).

Analiza statistică a mediilor (z test) a relevat diferențe semnificative statistic între subplotul AJI sistemic față de AJI oligoarticular ($z=1,88$, $z_{critic}=1,64$, $p<0,05$) și AJI sistemic față de AJI poliarticular seronegativ ($z=1,73$, $z_{critic}=1,64$, $p<0,05$). Diferențe semnificative statistic între subiecții AJI oligoarticular versus AJI poliarticular seronegativ nu au fost identificate.

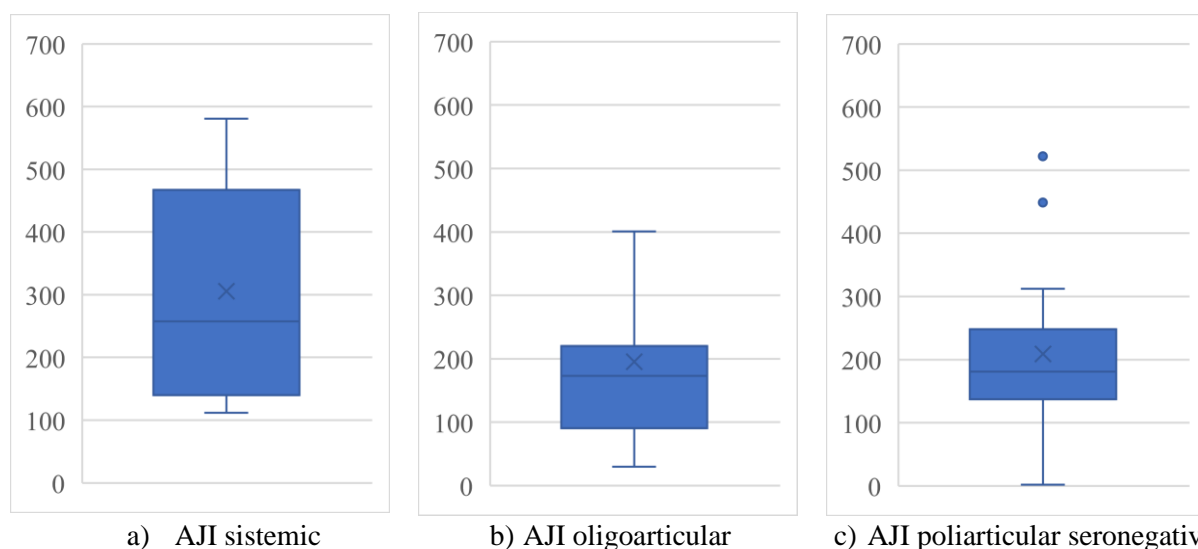


Figura 4.17. Valorile serice medii ale prolactinei în dependență de subtipurile de debut al AJI: AJI debut sistemic (a), oligoarticular (b) și poliarticular seronegativ (c), mIU/l

Valori crescute, cel mai frecvent, au fost constatate în debutul sistemic al AJI (33,33%) față de AJIo (9,30%). La subiecții cu AJI poliarticular FR-negativ nu au fost constatate valori sporite ale prolactinei. Totodată, valori scăzute ale prolactinei au fost identificate doar în subplotul AJI poliarticular FR-negativ în 5,88% din cazuri și 4,65% din cazuri în AJI oligoarticular. Aplicarea tabelilor de contingență a identificat diferențe semnificative statistic între subploturile de cercetare în funcție de subtipul de debut al AJI ($\chi^2 = 12,43$; $df=4$; $p=0,01$).

Conform valorilor de referință după vârstă și sex, în toate formele de debut al AJI, cel mai frecvent, au fost constatate valori normale ale prolactinei (figura 4.18).

În tabelul 4.7 din anexa 4 sunt sumarizate valorile medii ale prolactinei în subploturile de cercetare în funcție de vârsta subiecților la debutul AJI, durata și activitatea bolii.

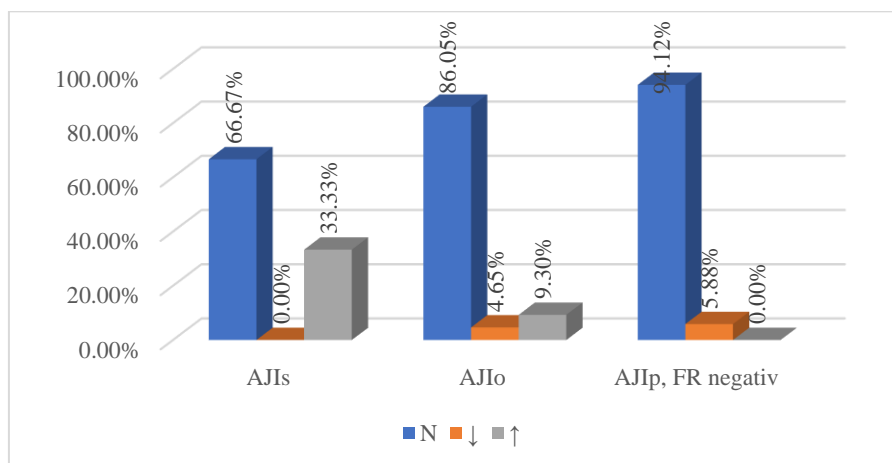


Figura 4.18. **Interpretarea valorilor prolactinei în dependență de subtipurile de debut al AJI: AJI debut sistemic (a), oligoarticular (b) și poliarticular seronegativ (c), %**

În funcție de vârsta la debutul bolii, valoarea serică medie a prolactinei a fost constatată cea mai mare la acei subiecți cu debutul bolii de până la 3 ani, ulterior, la cei cu debutul între 3 și 10 ani. Astfel, semnificație statistică comparativă a fost constatată între subiecții cu debutul până la 3 ani față de cei cu debut după 10 ani ($z=2,76$; $z_{critic}=1,64$, $p=0,002$), de asemenea, între subiecții cu debutul între 3 și 10 ani față de cei cu debut după 10 ani ($z=1,67$; $z_{critic}=1,64$, $p=0,04$). Diferențe statistice între subiecții cu debutul până la 3 ani față de cei cu debut între 3 și 10 ani nu au fost constatate. Conform valorilor de referință după vârstă și sex, cel mai frecvent, au fost constatate valori normale ale prolactinei în 77,27% din cazuri în subplotul celor cu debut până la 3 ani și în 83,67% din cazuri la cei cu debutul între 3 și 10 ani. Este important de menționat faptul că, în unanimitate, toți subiecții cu debut după 10 ani au relevat valori normale ale prolactinei. Valori crescute, cel mai frecvent, au fost constatate în debutul precoce până la 3 ani (18,18%) față de debutul între 3 și 10 ani (10,20%). Totodată, valori scăzute ale prolactinei au fost identificate, mai frecvent, în subplotul cu debut între 3 și 10 ani (6,12%) față de subplotul celor cu debut până la 3 ani (4,55%). Aplicarea tabelor de contingență a identificat diferențe slab semnificative statistic între subploturile de cercetare în funcție de vârsta la debut al AJI ($\chi^2 = 6,70$; $df=4$; $p=0,1$).

În funcție de durata bolii, valoarea serică medie a prolactinei a fost statistic semnificativ constatată mai mare la acei subiecți cu o durată stabilită, față de cei cu debut precoce al AJI ($z=-2,75$; $z_{critic}=1,64$, $p=0,002$). Conform valorilor de referință după vârstă și sex, cel mai frecvent au fost determinate valori normale ale prolactinei în 93,10% din cazuri în subplotul celor durată precoce a bolii și, respectiv, în 83,82% din cazuri la cei cu durată stabilită. Cel mai frecvent, valori crescute au fost relevate la subiecții cu durată stabilită (11,76%). Aplicarea tabelor de contingență a identificat diferențe nesemnificative statistic între subploturile de cercetare în funcție de durata AJI ($\chi^2 = 1,76$; $df=2$; $p=0,4$).

În funcție de activitatea bolii, valoarea serică medie a prolactinei a fost constatată cea mai mare la subiecții cu activitate moderată a bolii față de celelalte subloturi. Diferențe statistice neînsemnate ($p \leq 0,1$) au fost identificate doar față de subiecții din subloturile cu activitate minimă sau, inclusiv, cu remisie a bolii. Aplicarea tabelor de contingență pentru valorile prolactinei interpretate în funcție de referințele de vârstă și sex, nu a prezentat diferențe semnificative statistic între subloturile de cercetare în funcție de activitatea AJI ($\chi^2 = 4,33$; $df=6$; $p > 0,05$).

Conform datelor studiului propriu, evaluarea prolactinei în funcție de particularitățile terapeutice ale AJI (tabelul A.4.8) a relevat diferențe statistice între pacienții responderi versus cei non-responderi ($p < 0,05$). De asemenea, au fost identificate diferențe între pacienții fără istoric de GCS sistemici în planul terapeutic față de cei utilizatori îndelungați ($p < 0,05$).

Consecutiv, ne-am propus de a analiza diferențele de interrelații dintre valorile serice ale prolactinei și indicatorii bolii în funcție de sexe. Analiza datelor în funcție de indicatorii demografici corelează moderat cu vârsta la evaluare mai mult în sublotul copiilor pubertari. Totodată, corelează moderat, invers proporțională cu vârsta la debut în ambele subloturi de cercetare.

În funcție de distribuția după sexe, prolactina corelează direct proporțional cu vârsta la momentul înrolării în cercetare, dar și cu durata bolii. În cazul duratei bolii, este mai intens exprimată în cazul băieților, decât la fete. Totodată, corelația invers proporțională cu vârsta la debutul AJI este, la fel, mai exprimată la băieți decât la fete.

Nu am depistat corelații dintre valorile serice ale prolactinei cu indicii antropometrici și al statutului nutrițional în niciunul din subloturile de cercetare prezentate în funcție de vârstă sau sex. De asemenea, spre deosebire de alte studii, în cazul cercetării curente, prolactina serică nu corelează cu EGB-pacient sau EGP-medic.

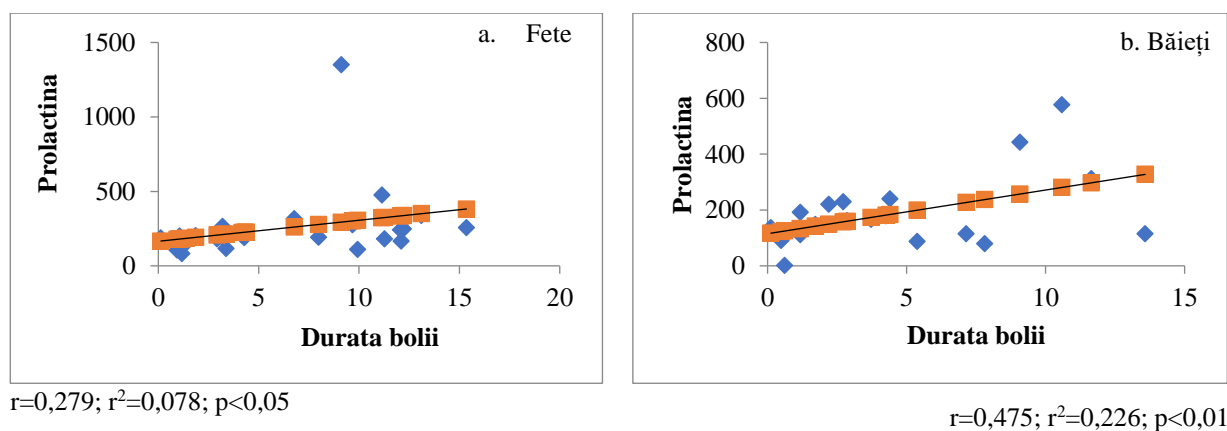


Figura 4.19. Valoarea predictivă a duratei bolii asupra valorilor serice ale prolactinei la fete (a.) și băieți (b.) cu AJI

Luând în considerație, corelația la aplicarea testului statistic Pearson dintre prolactina serică și durata bolii, ne-am propus de a aplica regresia lineară în vederea verificării puterii de predicție la copii. Au fost identificate semnificații puternic statistice între parametrii predictivi și cei independenți la ambele sexe (băieți - $p < 0,01$; fete – $p < 0,05$). Totodată, menționăm că conform testelor statistice aplicate, la băieți s-a identificat o predicție mai intens exprimată decât în cazul fetelor ($r = 0,475$; $r^2 = 0,226$; $p < 0,01$ la băieți, față de fete $r = 0,279$; $r^2 = 0,078$; $p < 0,05$). Regresia lineară pentru acești indicatori este prezentată în figura 4.19.

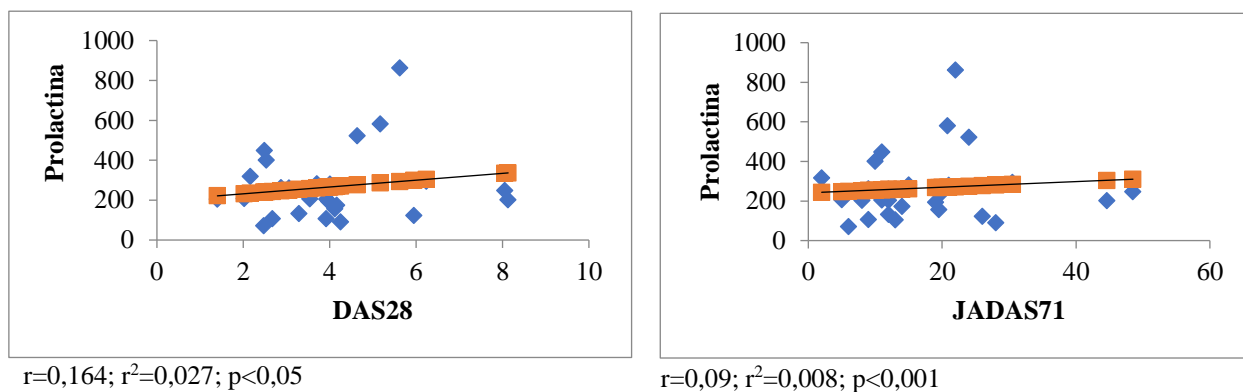


Figura 4.20. Valoarea predictivă a scorurilor de activitate al AJI - DAS28 (a.) și JADAS71 (b.) asupra valorilor serice ale prolactinei

În figura 4.20 am ilustrat regresia lineară determinată de corelațiile dintre valorile serice ale prolactinei și cele corespunzătoare scorurilor calculate ale DAS28 și JADAS71. Analizând datele pe subloturi de cercetare, observăm o corelație direct proporțională mai puternică reprezentată în sublotul L1-prepubertari față de L2 pubertari atât pentru DAS28, cât și pentru JADAS71. O corelație invers proporțională moderată este constatată pentru băieți față de fete, de asemenea, pentru DAS28 și JADAS71. Totodată, inclusiv la verificarea puterii de predicție, deși semnificativ statistic valoarea indicelui r nu confirmă ipoteza, în studiul propriu, utilității prolactinei în calitate de factor predictiv.

Deși există multiple informații în literatură cu privire la devierile prolactinei, nu există studii epidemiologice mari asupra hiperprolactinemiei la copii și adolescenți. Publicațiile disponibile sunt limitate cu privire la manifestările clinice, eficacitatea terapiei medicale și rezultatele pe termen lung. Domeniul nou avansat al medicinei genetice va avea un impact major în studierea modificărilor genelor receptorului de prolactină în diferite zone anatomice ale creierului și a relațiilor acestora cu activitatea proinflamatorie. Rolul diferitelor izoforme de prolactină la copii și adolescenți este încă de investigat, precum și impactul hiperprolactinemiilor asimptomatice.

Mai mult, o mai bună înțelegere a mai multor variații moleculare și genetice va ajuta la dezlegarea patogenezei la nivelul axei hipotalamo-hipofizare-gonadale, ajutând astfel la dezvoltarea unui management causal.

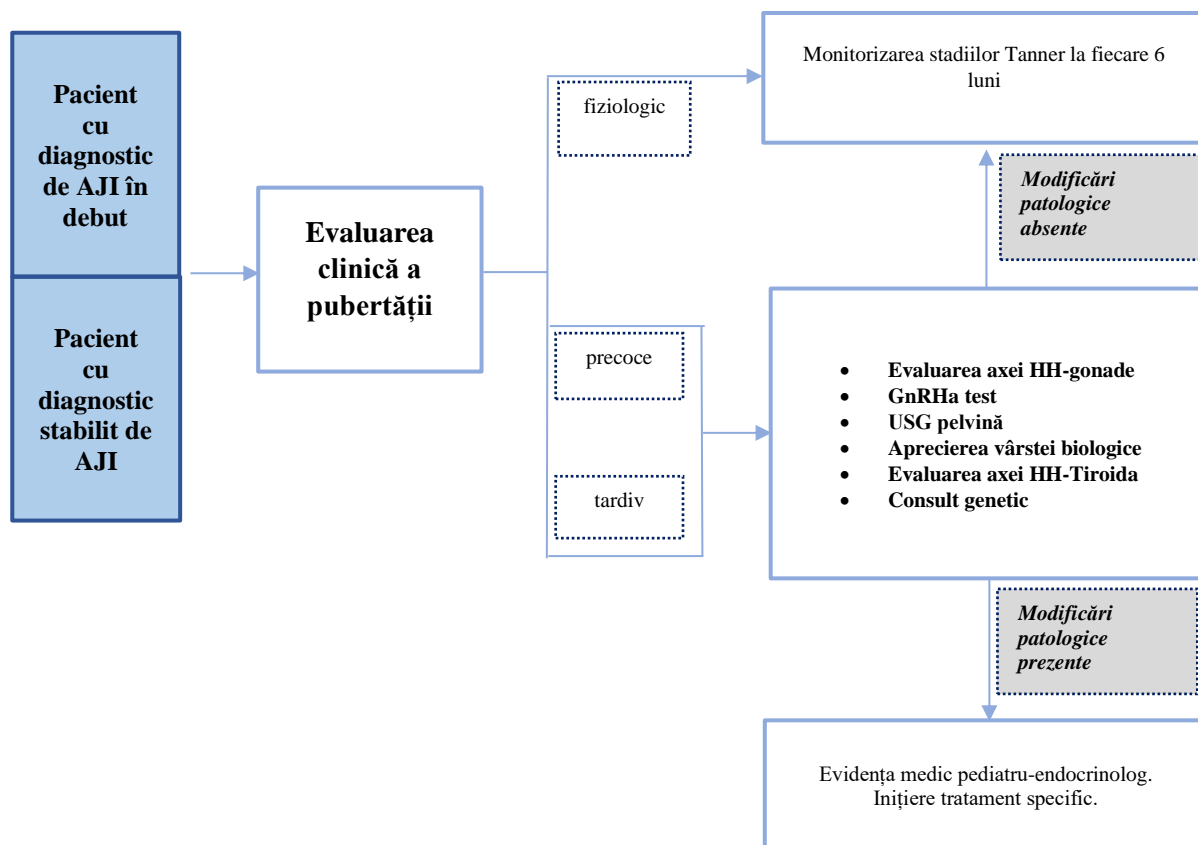


Figura 4.21. Algoritm propus pentru urmărirea pubertară (fiziologie și patologie) la copiii cu debut sau diagnostic cunoscut de AJI

Sumarizând datele obținute în studiul propriu și analizând ghidurile internaționale, am creat un algoritm de diagnostic și management al complicațiilor de dezvoltare și al comorbidităților endocrine în AJI (Anexa 7). În figura 4.21 este ilustrat componentul de evaluare și monitorizare a pubertății la copiii cu AJI. Reiterăm că, evaluarea amănunțită a dezvoltării pubertare și monitorizarea simultană a activității bolii sunt componente esențiale în managementul comorbidităților axei H-H-G la copiii cu AJI.

5. IMPACTUL MODIFICĂRILOR HORMONALE TIROIDIENE ASUPRA PROCESULUI DE CREȘTERE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

În partea a treia a studiului am decis să realizăm o evaluare complexă a manifestărilor disfuncției tiroidiene, implicate în patogeneza dereglărilor de creștere și de pubertate la copii. La fel, ne dorim să determinăm cei mai importanți factori pe baza cărora vom evidenția copiii din grupul de risc pentru apariția comorbidităților endocrine, îndeosebi tiroidiene.

Studiile care pun accent, primordial, pe boala tiroidiană autoimună în AJI sunt rare. Majoritatea includ atât formele simptomatice, cât și cele subclinice. Totodată, multe din studiile accesibile în prezent nu au valoare statistică din cauza numărului mic al participanților, a designului transversal sau a urmării insuficiente. În plus, niciun studiu nu a determinat variabile predictoare independente pentru boala tiroidiană autoimună în AJI [176].

5.1. Spectrul manifestărilor clinice de afectare a glandei tiroide la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

Se cunosc puține date despre asocierea artritei idiopatice juvenile cu disfuncția tiroidei sau, însăși, cu boala tiroidiană autoimună. Studiile anterioare au raportat o prevalență a bolii tiroidiene autoimune (subclinic), în AJI, variind de la 1 la 44%. [176]

În lotul general de studiu, din punct de vedere clinic, cel mai frecvent simptom a fost înregistrat eritemul palmar - în proporție de 54,63%; urmat apoi de hipertranspirație - în proporție de 38,14% dintre cazuri și, pe locul trei, s-au situat dereglările de termogeneză cu senzații de hipohipertermie - în proporție de 27,83% dintre cazuri. Fiecare al cincilea pacient (20,61%), din lotul de cercetare, a raportat prezența palpitațiilor. Nici un subiect inclus în studiu nu a prezentat, clinic, exoftalm. De asemenea, doar în 2,06% dintre cazuri (2 pacienți) a fost constatat, palpator, prezența hiperplaziei glandei tiroide (Tabel 5.1).

Analiza comparativă în subploturile de cercetare, conform distribuției după vârstă, a scos în evidență practic aceeași distribuție a incidenței manifestărilor clinice. Astfel, în ambele subgrupuri, cel mai frecvent simptom observat clinic a fost eritemul palmar (57,69% în L1 vs 51,11% în L2). Ulterior, cele mai frecvente manifestări raportate în grupul L1, prepubertari, au fost hipertranspirația (36,54%) și dereglările de termogeneză - în proporție de 32,69% dintre participanți. În grupul L2, pubertari, subiecții de cercetare au raportat, ca și manifestare clinică, eritemul palmar și hipertranspirația (40,0%). O primă diferență constatată reprezintă incidența palpitațiilor, înregistrată în proporție de 33,33% în grupul L2 față de 9,62% în grupul L1. În același timp, dereglările de termogeneză au fost constatate practic la fiecare al 3-lea subiect din grupul

L1, spre deosebire de grupul L2, unde acestea au fost raportate doar în proporție de 22,22% dintre cazuri. Cei doi pacienți identificați cu hiperplazie a glandei tiroide fac parte din grupul L2, pubertari. Analiza statistică prin aplicarea coeficientului de contingență χ^2 , prezentată în tabelul A.5.1, nu a relevat diferențe semnificative statistic ($\chi^2 = 10,37$; $df=5$; $p=0,06$).

Analiza comparativă în subploturile de cercetare, conform distribuției după sex, a scos în evidență faptul că, în cazul băieților, cele mai frecvente manifestări clinice raportate au fost eritemul palmar (38,64%), urmat de hipertranspirație (27,27%) și de dereglările de termogeneză (22,73%). La fel, în cazul fetelor, a fost păstrată aceeași distribuție. Însă, incidența de raportare a manifestărilor clinice a fost mai mare în grupul fetelor în comparație cu grupul băieților. Astfel, eritemul palmar a fost raportat în proporție de 67,92% cazuri dintre fete, hipertranspirația - la 47,17% dintre cazuri, iar dereglările de termogeneză - la 32,08% dintre cazuri. La fete, spre deosebire de băieți, palpitațiile au fost raportate în proporție de 30,16% față de 9,09%. Cele două cazuri de gușă tiroidiană au fost înregistrate în rândurile fetelor. Tabelul de contingență dintre subploturile fetelor și cel al băieților (tabel A.5.1) relevă diferențe statistic puternic semnificative ($\chi^2 = 15,008$; $df=5$; $p=0,01$).

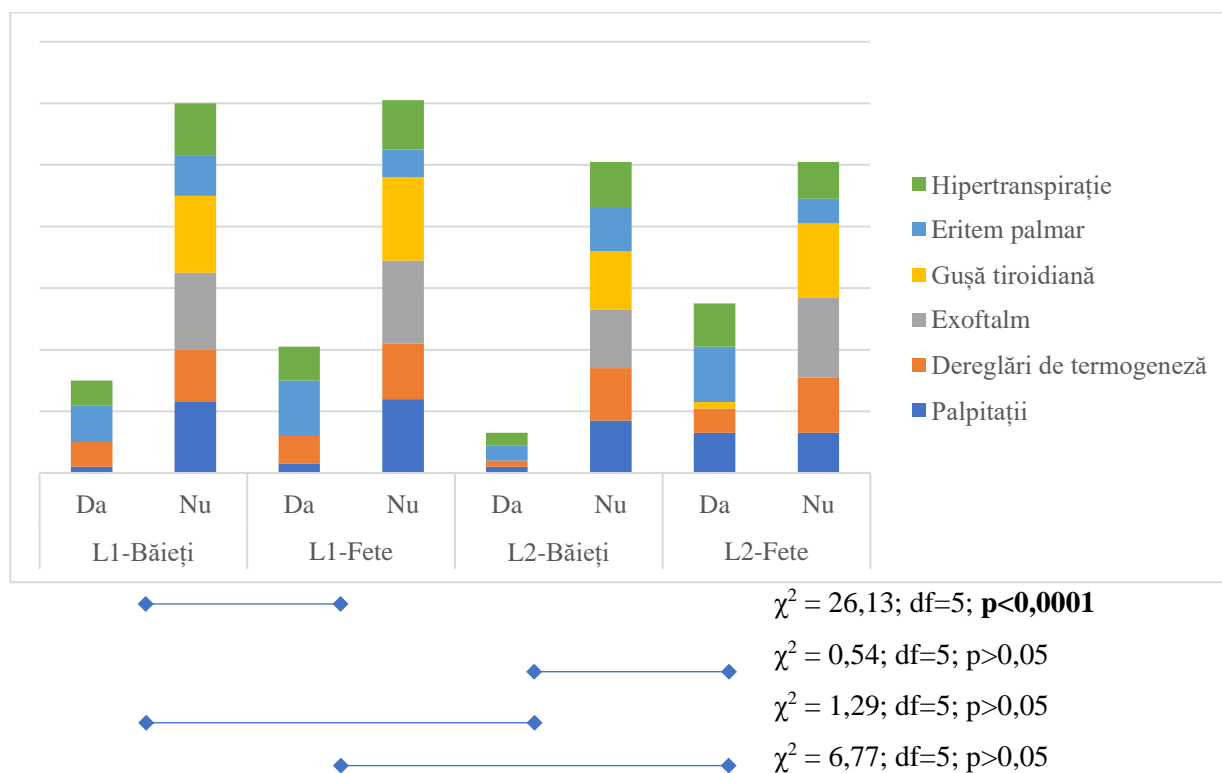


Figura 5.1. Spectrul manifestărilor clinice în funcție de vârstă și de sex, %

În cadrul acestei lucrări, ne-am propus să analizăm distribuția manifestărilor clinice în funcție de ambele criterii: repartizarea în funcție de vârstă și repartizarea în funcție de sex; scopul fiind de a preciza dacă diferențele genderice sunt omniprezente în subploturile L1 – prepubertari și

cel L2 – pubertari. În figura 5.1 este reprezentată grafic incidența manifestărilor clinice în funcție de vârstă și sex. Prin analiza acestora, s-a observat că cele mai frecvent raportate și identificate manifestări la copii sunt: eritemul palmar, hipertranspirația și dereglările de termogeneză. La aplicarea tabelului de contingență, nu au fost depistate diferențe statistice semnificative între băieții din L1 versus L2 și nici în cazul fetelor din L1 versus L2. În funcție de sex, diferențe statistice puternic semnificative cu valoarea $p < 0,0001$ au fost constatate doar în grupul copiilor L1 prepubertari față de grupul L2 pubertari ($p > 0,05$).

Manifestările clinice aferente disfuncției tiroidiene în funcție de subtipul de debut al artritei juvenile idiopice. În toate cele 3 forme de debut al AJI, fiecare al doilea subiect inclus în studiu a prezentat eritem palmar. Cel mai frecvent, eritemul palmar s-a observat la copiii cu debut sistemic al AJI în proporție de 58,33% dintre cazuri, urmat de debutul oligoarticular - în proporție de 55,81% dintre cazuri, iar la copiii cu forma poliarticulară seronegativă - în proporție de 54,29% dintre cazuri. Diferențe semnificative nu au fost relevate la aplicarea tabelului de contingență ($\chi^2 = 0,061$; $df = 2$; $p = 0,96$).

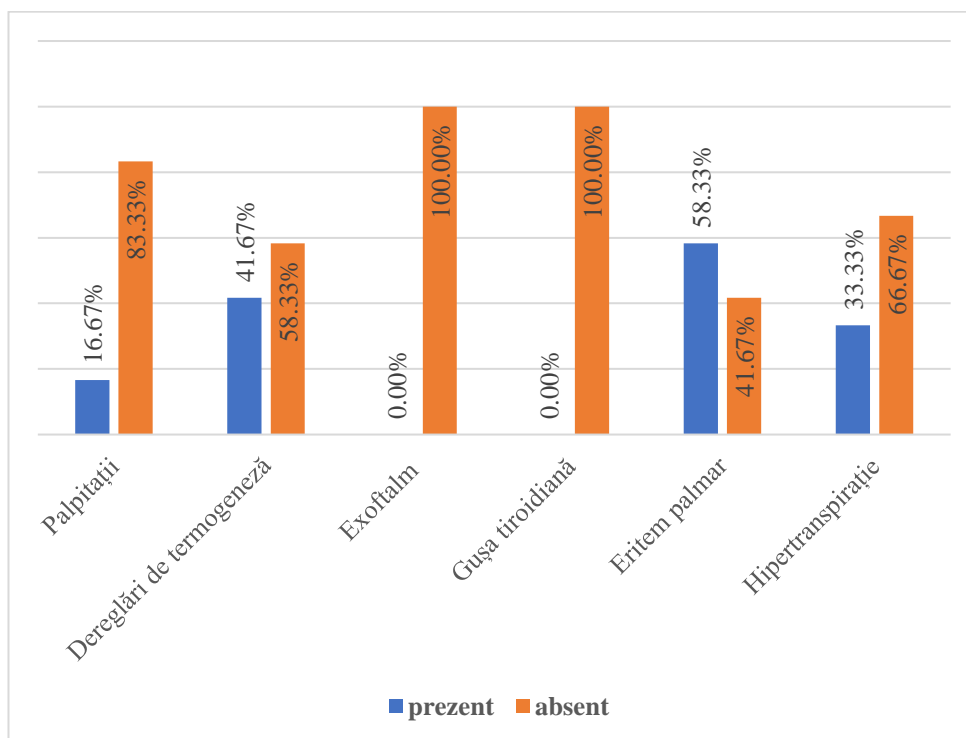


Figura 5.2. **Spectrul manifestărilor clinice la copiii cu debut sistemic al AJI, %**

La copiii cu debut sistemic al AJI (figura 5.2.), celelalte semne clinice aferente patologiei tiroidiene frecvent raportate au fost dereglările de termogeneză în proporție de 41,67% dintre cazuri și hipertranspirația în proporție de 33,33% dintre cazuri. Aplicarea tabelului de contingență între subiecții cu AJI ce au raportat obiectiv și cei ce nu au prezentat obiectiv prezența

manifestărilor clinice a relevat diferențe statistice puternic semnificative ($\chi^2 = 17,777$; $df=5$; $p<0,05$).

În tabelul 5.1. este ilustrat spectrul de manifestări clinice raportate la copiii cu debut oligoarticular și poliarticular seronegativ al AJI. Este important de menționat faptul că ambele cazuri raportate de hiperplazie a glandei tiroide sunt înregistrate în rândurile subiecților cu debut poliarticular seronegativ al AJI. Aplicarea tabelelor de contingență pentru evaluarea prezenței manifestărilor clinice sau absența lor obiectivă, între subiecții cu debut AJIo și AJIp RF negativ, a relevat diferențe statistice puternic semnificative.

Tabel 5.1. Manifestările clinice specifice disfuncției tiroidiene în subtipurile de debut al AJI oligoarticular și poliarticular seronegativ, %				
	AJI oligoarticular		AJI poliarticular seronegativ	
	Prezent	Absent	Prezent	Absent
Palpitații	4 (9,30%)	39 (90,70%)	11 (31,43%)	24 (68,57%)
Dereglări de termogeneză	12 (27,91%)	31 (72,09%)	9 (25,71%)	26 (74,29%)
Exoftalm	0	43 (100%)	0	35 (100%)
Guță tiroidiană	0	43(100%)	2 (5,71%)	33 (94,29%)
Eritem palmar	24 (55,81%)	19 (44,19%)	19 (54,29%)	16 (45,71%)
Hipertranspirație	15 (34,88%)	28 (65,12%)	14 (40%)	21 (60%)
	$(\chi^2 = 63,338$; $df=5$; $p<0,001$)		$(\chi^2 = 38,255$; $df=5$; $p<0,001$)	

Manifestările clinice aferente disfuncției tiroidiene în dependență de opțiunea de tratament precum și răspunsul pacientului a prezentat aceeași distribuție a manifestărilor clinice între subiecții dintre subploturile de comparare (tabel A.5.2). Analiza statistică prin aplicarea coeficientului de contingență χ^2 nu a relevat diferențe statistice semnificative indiferent de tipul de răspuns la tratament, utilizarea GCS sistemici și/sau a tratamentului biologic în planul terapeutic al pacientului cu AJI.

5.2. Testele funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

Testele funcționale tiroidiene în lotul general de studiu. Valoarea medie a TSH-ului, în lotul general de studiu, este de $2,23 \pm 0,11 \mu\text{IU/ml}$ (min. $0,63 \mu\text{IU/ml}$; max. $5,36 \mu\text{IU/ml}$; ÎI 95%: $2,01 \mu\text{IU/ml}$; $2,45 \mu\text{IU/ml}$). Conform datelor de referință din cadrul laboratorului, la doar 3,09 % dintre cazuri (3 subiecți), au fost detectate valori sporite ale TSH-ului. Nu a fost depistat niciun caz de hipertiroidism. Astfel, 96,9% din cazuri sunt cu valorile ale TSH-ului în limitele intervalelor de referință ale laboratorului de examinare.

Valoarea medie a fT4 a fost de $15,04 \pm 0,21 \text{pmol/l}$ (min. $10,04 \text{pmol/l}$; max. $21,23 \text{pmol/l}$; ÎI 95%: $14,62 \text{pmol/l}$; $15,46 \text{pmol/l}$). 91,75% dintre cazuri se încadrează în normele de referință ale laboratorului, iar la 8,24% dintre cazuri – este consemnat precum valoare elevată. În niciun caz, din lotul întreg de examinare, nu au fost depistate valori scăzute ale fT4.

Valoarea medie a fT3 a fost de $6,74 \pm 0,19$ pmol/l (min. 3,62 pmol/l; max. 19,2 pmol/l; Î 95%: 6,36 pmol/l; 7,12 pmol/l). Doar la 61,85% dintre cazuri, aceasta a fost apreciată în limitele normei, în baza normelor de referință ale laboratorului, iar la 38,14% dintre cazuri, valoarea fT3 a fost înregistrată ca fiind elevată. Similar aprecierii fT4, la niciun subiect din lotul de examinare nu au fost depistate valori scăzute ale fT3.

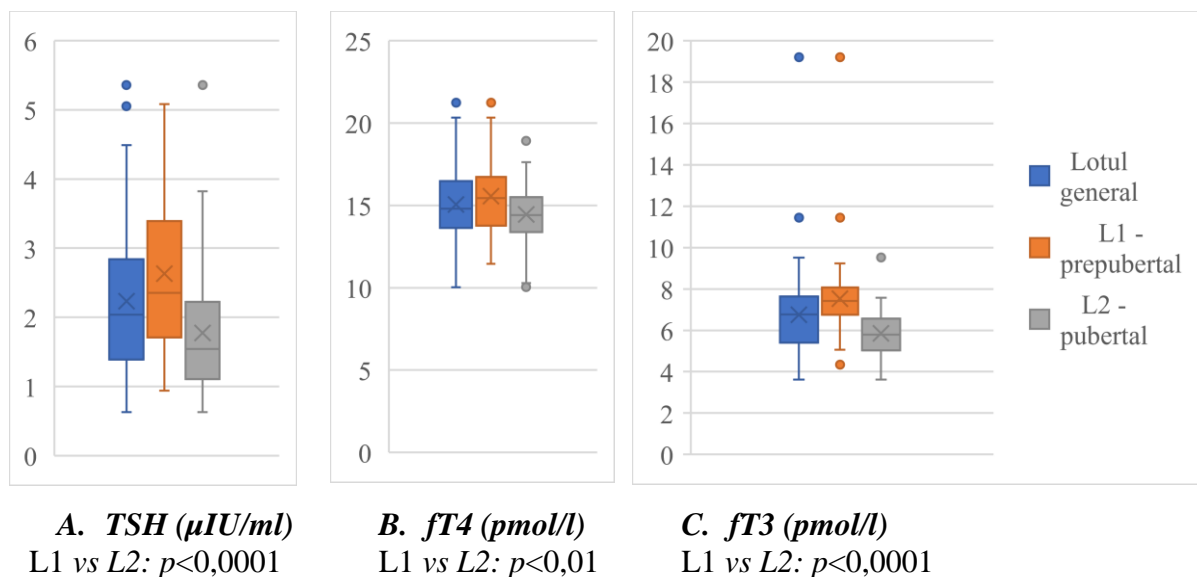


Figura 5.3. Valorile medii ale testelor funcționale tiroidiene în lotul general de studiu

În figura 5.3. sunt reprezentate distribuțiile de frecvență ale TSH, fT4 și fT3 în lotul general de studiu, precum și în funcție de vârsta înrolării în cercetare, respectiv subploturile L1 – copii prepubertari și L2 – copii pubertari. Analiza comparativă a testelor funcționale tiroidiene, între subploturile de cercetare, a relevat următoarele diferențe:

- Valoarea medie a TSH este mai mare în subplotul L1 cu valori de $2,63 \pm 0,15$ μ IU/ml (min. 0,94 μ IU/ml; max. 5,08 μ IU/ml; Î 95%: 2,32 μ IU/ml; 2,94 μ IU/ml) față de valorile în L2 - $1,49 \pm 0,13$ μ IU/ml (min. 0,63 μ IU/ml; max. 5,36 μ IU/ml; Î 95%: 1,49 μ IU/ml; 2,05 μ IU/ml). La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA, au fost constatate diferențe statistice puternic semnificative – $p < 0,0001$, $F = 16,59$, $F_{crit} = 3,94$.
- Valoarea medie a fT4 este mai mare în subplotul L1 cu valori de $15,56 \pm 0,28$ pmol/l (min. 11,45 pmol/l; max. 21,23 pmol/l; Î 95%: 14,99 pmol/l; 16,13 pmol/l) față de valorile în L2 - $14,45 \pm 0,29$ pmol/l (min. 10,04 pmol/l; max. 19,05 pmol/l; Î 95%: 13,86 pmol/l; 15,04 pmol/l). Prin aplicarea analizei unifactoriale ANOVA, au fost determinate diferențe statistice puternic semnificative – $p < 0,01$, $F = 7,13$, $F_{crit} = 3,94$.
- Valoarea medie a fT3, similar, este mai mare în subplotul L1 cu valori de $7,52 \pm 0,29$ pmol/l (min. 4,34 pmol/l; max. 19,2 pmol/l; Î 95%: 6,94 pmol/l; 8,1 pmol/l) față de valorile în L2 -

proporție de 9,28% dintre cazuri; valori mai mari de percentila 90 – în proporție de 3,09% dintre cazuri.

Diferențe semnificative au fost constatate la interpretarea fT3 conform centilelor după vârstă și sex comparativ cu rezultatele obținute prin aplicarea normelor de referință ale laboratorului. Prin urmare, valori încadrate între centilele 25-75 au fost depistate doar în proporție de 17,53% dintre cazuri, mai mari decât media (culoarul centilic 75-90) – în proporție de 20,62% dintre cazuri, iar mai mici decât media (culoarul centilic 25-10) – în proporție de 7,22% dintre cazuri. Important este faptul că 41,23% dintre subiecți aveau valori elevate ale fT3 mai mari de percentila 90. Totodată, la 13,4% dintre cazuri au fost înregistrate valori scăzute ale TSH, corespunzător mai mici de percentila 10.

Credem că constatările noastre sunt, de asemenea, relevante din punct de vedere clinic, având în vedere diferențele izbitoare observate în nivelurile de hormoni tiroidieni din copilăria timpurie față de intervalele de referință derivate la adulți. Dacă nu sunt utilizate intervale de referință adecvate vârstei și sexului, poate exista un supradiagnostic substanțial al bolii tiroidiene subclinice la copii.

Testele funcționale tiroidiene în funcție de vârstă, corespunzătoare analizei comparative a subloturilor de cercetare L₁ – copii prepubertari și L₂ – copii pubertari, a relevat diferențe considerabile la subiecții evaluați prin aplicarea normelor de referință ale laboratorului. Însă statistic, prin aplicarea tabelelor de contingență pentru analiza datelor obținute conform centilelor după vârstă și sex (Tabel A.5.4), au fost constatate diferențe semnificative statistic între cele două subloturi de cercetare doar pentru fT₃. Acest fapt nu este valabil în cazul analizării valorilor TSH și fT₄. Astfel, hipotiroidism subclinic, cu valori ale TSH mai mari de percentila 90 în L₁, s-au constatat la 15,38% dintre cazuri față de 6,66% cazuri în L₂ ($\chi^2 = 8,36$; df=7; p>0,05).

Devieri ale hormonilor tiroidieni au fost identificate atât pentru fT₄, cât și pentru fT₃. Astfel, în cazul fT₄ au fost determinate valori mai mici de percentila per%10 la 5,77% dintre cazuri în sublotul L₁ față de 13,33% - în sublotul L₂, iar valori elevate, corespunzător mai mari de per% 90 la 5,77% dintre subiecți doar în sublotul L₁ față de niciun caz la copiii L₂-pubertari ($\chi^2 = 13,23$; df=7; p<0,1).

Spre deosebire de cele expuse mai sus, analiza comparativă a datelor obținute pentru fT₃ a pus în evidență valori mai mici de per% 10 la 7,69% dintre subiecți în sublotul L₁ față de 20% - în sublotul L₂, iar valori elevate, corespunzător mai mari de percentila per% 90 la 57,69% dintre cazuri la copiii din lotul L₁-prepubertari față de 22,22% dintre cazuri la copiii din lotul L₂-pubertari ($\chi^2 = 20,17$; df=7; p<0,05).

Conform datelor din literatura de specialitate, pubertatea este însoțită de scăderea valorii TSH. Spre deosebire de datele prezentei cercetări, unele studii arată că fT_3 scade în pubertate cu un maxim de secreție temporară la băieți și situație inversă a valorilor serice pentru fT_4 în stadiul Tanner 3 pentru ambele sexe [155].

Testele funcționale tiroidiene în funcție de sex. Prin aplicarea normelor de referință ale laboratorului, s-a constatat că valoarea medie a TSH-ului este mai mare la băieți: cu valori de $2,47 \pm 0,18 \mu IU/ml$ (min. $0,63 \mu IU/ml$; max. $5,36 \mu IU/ml$; Î 95%: $2,10 \mu IU/ml$; $2,84 \mu IU/ml$) față de valorile la fete: $2,03 \pm 0,13 \mu IU/ml$ (min. $0,71 \mu IU/ml$; max. $5,08 \mu IU/ml$; Î 95%: $1,75 \mu IU/ml$; $2,30 \mu IU/ml$). La aplicarea analizei univariabile ANOVA, au fost constatate diferențe statistice semnificative – $p < 0,05$, $F = 3,92$, $F_{crit} = 3,94$.

Analiza comparativă a datelor obținute, conform centilelor după vârstă și sex, a relevat hipotiroidism subclinic la 15,91% dintre băieți față de un raport de 7,55% dintre fete, cu valoarea TSH-ului mai mare de per% 90. La polul opus, valori scăzute ale TSH-ului, mai mici de per% 10, au fost depistate la 16,98% dintre fete față de o proporție de 9,09% dintre băieți. Analiza datelor prin aplicarea tabelor de contingență nu a relevat diferențe semnificative statistice ($\chi^2 = 7,26$; $df = 7$; $p > 0,05$).

Diferențe statistice pentru interpretarea valorilor fT_3 și fT_4 , între sublotul fetelor și cel al băieților, nu au fost constatate (Anexa 5, tabelul 5.4).

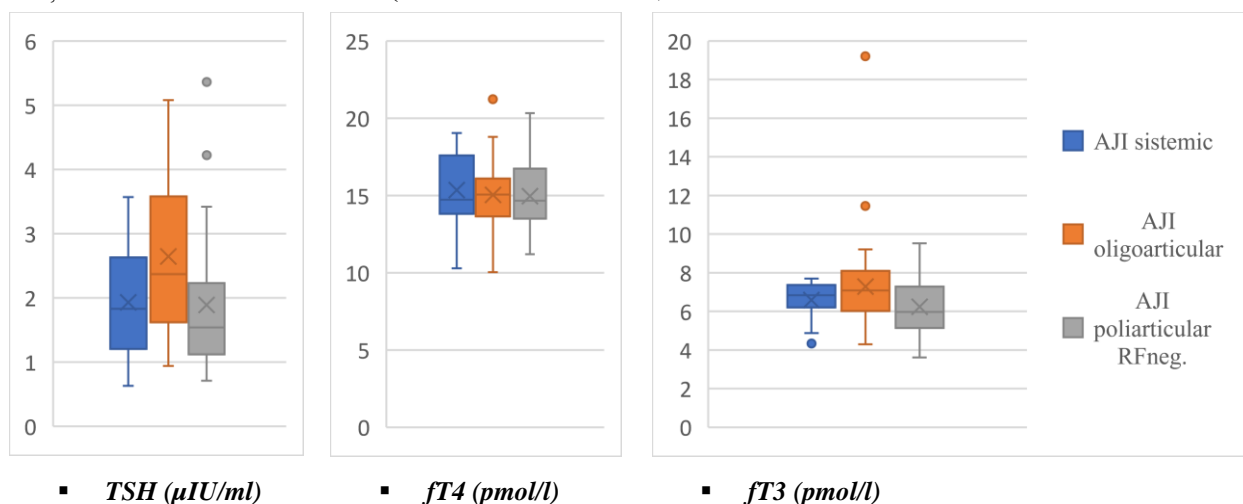


Figura 5.5. Valorile medii ale testelor funcționale tiroidiene în lotul general de studiu în funcție de subtipul de debut al bolii

Testele funcționale tiroidiene în funcție de subtipul de debut al bolii. În figura 5.5. sunt reprezentate distribuțiile de frecvență ale TSH, fT_4 și fT_3 în funcție de subtipul de debut al AIT, respectiv debutul sistemic, forma oligoarticulară și poliarticulară seronegativă.

Analiza comparativă a testelor funcționale tiroidiene între subloturile de cercetare a relevat următoarele diferențe:

- Valoarea medie a TSH este mai mare în sublotul AJIo cu valori de $2,64 \pm 0,18 \mu\text{IU/ml}$ (min. $0,94 \mu\text{IU/ml}$; max. $5,08 \mu\text{IU/ml}$; Î 95%: $2,27 \mu\text{IU/ml}$; $3,00 \mu\text{IU/ml}$) față de valorile în AJIs - $1,93 \pm 0,25 \mu\text{IU/ml}$ (min. $0,63 \mu\text{IU/ml}$; max. $3,57 \mu\text{IU/ml}$; Î 95%: $1,36 \mu\text{IU/ml}$; $2,50 \mu\text{IU/ml}$), iar în AJIp - $1,88 \pm 0,16 \mu\text{IU/ml}$ (min. $0,71 \mu\text{IU/ml}$; max. $5,36 \mu\text{IU/ml}$; Î 95%: $1,54 \mu\text{IU/ml}$; $2,23 \mu\text{IU/ml}$). La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA au fost constatate diferențe statistice semnificative între subiecții AJIs vs AJIo - $p < 0,05$, $F = 3,71$, $F_{crit} = 4,02$; iar între subiecții AJIo vs AJIp - $p < 0,01$, $F = 8,95$, $F_{crit} = 3,96$. Diferențe statistice între subiecții AJIs vs AJIp nu au fost constatate.
- Valoarea medie a fT4 este mai mare în sublotul AJIs cu valori de $15,35 \pm 0,74 \text{ pmol/l}$ (min. $10,29 \text{ pmol/l}$; max. $19,05 \text{ pmol/l}$; Î 95%: $13,72 \text{ pmol/l}$; $16,98 \text{ pmol/l}$) față de valorile în AJIo - $15,04 \pm 0,29 \text{ pmol/l}$ (min. $10,04 \text{ pmol/l}$; max. $21,23 \text{ pmol/l}$; Î 95%: $14,43 \text{ pmol/l}$; $15,64 \text{ pmol/l}$), iar la subiecții cu AJIp - $14,94 \pm 0,38 \text{ pmol/l}$ (min. $11,19 \text{ pmol/l}$; max. $20,33 \text{ pmol/l}$; Î 95%: $14,16 \text{ pmol/l}$; $15,73 \text{ pmol/l}$). La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA diferențe statistice între subiecții AJIs vs AJIo, AJIs vs AJIp și AJIo vs AJIp nu au fost constatate.
- Valoarea medie a fT3 este mai mare în sublotul AJIo - $7,29 \pm 0,36 \text{ pmol/l}$ (min. $4,3 \text{ pmol/l}$; max. $19,2 \text{ pmol/l}$; Î 95%: $6,56 \text{ pmol/l}$; $8,02 \text{ pmol/l}$) față de AJIs cu valori de $6,58 \pm 0,30 \text{ pmol/l}$ (min. $4,34 \text{ pmol/l}$; max. $7,69 \text{ pmol/l}$; Î 95%: $5,91 \text{ pmol/l}$; $7,25 \text{ pmol/l}$) valorile în AJIp - $6,23 \pm 0,24 \text{ pmol/l}$ (min. $3,62 \text{ pmol/l}$; max. $9,52 \text{ pmol/l}$; Î 95%: $5,74 \text{ pmol/l}$; $6,72 \text{ pmol/l}$). La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA au fost constatate diferențe statistice semnificative între subiecții AJIo vs AJIp - $p < 0,05$, $F = 5,35$, $F_{crit} = 3,96$. La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA nu au fost constatate diferențe statistice între subiecții AJIs vs AJIo, AJIs vs AJIp.

Comparativ, analiza datelor obținute conform centilelor după vârstă și sex, pune în evidență o valoare a TSH mai mică de per% 10 în proporție de 17,14% dintre subiecții cu AJI poliarticular seronegativ față de subiecții cu AJIs în proporție de 16,66% și, respectiv, 6,98% pentru AJIo. La polul opus, hipotiroidism subclinic cu valori ale TSH mai mari de per% 90 au fost depistate la 20,93% dintre cazuri cu AJI oligoarticular față de 5,72% dintre cazuri cu AJI poliarticular seronegativ. La subiecții cu AJI sistemic nu s-au depistat valori ale TSH mai mari de per% 90. Analiza datelor prin aplicarea tabelor de contingență nu a relevat diferențe semnificative statistice ($\chi^2 = 22,20$; $df = 14$; $p = 0,07$). Diferențe statistice între subtipurile de debut al bolii, pentru interpretarea valorilor fT₃ și fT₄, nu au fost constatate (Anexa 5, tabelul 5.4). Totodată, este necesar de precizat prezența disfuncțiilor tiroidiene, îndeosebi manifestată prin valori ale fT₃

mai mari de per% 90 în 50% dintre cazuri printre subiecții cu AJI sistemic, la 51,26% dintre cazuri la cei cu AJI oligoarticular și la 33,43% cazuri dintre cei cu AJI poliarticular seronegativ.

Testele funcționale tiroidiene în funcție de vârsta la debutul AJI. Analiza comparativă a TSH-ului și a hormonilor tiroidieni la copiii cu debut al AJI până la 3 ani, față de cei cu debut între 3-10 ani și, respectiv, la cei mai mari de 10 ani, a scos în evidență valori ale TSH-ului sugestive pentru hipotiroidism subclinic la acei copii cu vârstă mică la debut în 18,18% dintre cazuri. Diferențe statistice între aceste subloturi de cercetare, pentru interpretarea valorilor TSH și fT_4 , nu au fost constatate (tabelul A.5.4). Valori sporite ale fT_3 în calitate de disfuncție tiroidiană au fost detectate la 68,18% cazuri dintre copiii cu debut al AJI până la 3 ani, față de 40,82% la cei cu debut între 3-10 ani și, respectiv, în proporție de 19,23% la copiii cu vârsta mai mare de 10 ani împlinită la debutul afecțiunii. ($\chi^2 = 21,39$; $df=14$; $p<0,1$)

Testele funcționale tiroidiene în funcție de durata și activitatea bolii. Diferențe statistice la analiza comparativă a TSH-ului și a hormonilor tiroidieni, conform percentilelor după vârstă și sex, între subloturile de cercetare nu au fost constatate (tabelul A.5.4).

Testele funcționale tiroidiene în funcție de parametrii antropometrici. Conform unor surse din literatura de specialitate, atunci când se utilizează măsurători ale TSH-ului și a hormonilor tiroidieni în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea bolilor tiroidiene, ar trebui de luat în considerație anumiți factori de influență precum IMC [155]. În această lucrare ne-am propus să evaluăm diferențele dintre subloturile de cercetare în funcție de statutul nutrițional la subiecții din lotul de cercetare. De asemenea, având în vedere monitorizarea în dinamică a indicatorilor auxologici la distanță de 6, 12 și 18 luni, am analizat valorile testelor funcționale tiroidiene în funcție de patternul creșterii la distanță anume la copiii ce au înregistrat regresia, dinamică stabilă sau un catch-up al creșterii. Însă, am depistat că diferențe statistice între aceste subloturi de cercetare, pentru interpretarea valorilor TSH și a hormonilor tiroidieni nu au fost constatate (tabelul A.5.4).

Testele funcționale tiroidiene în funcție de opțiunea terapeutică și răspunsul la tratament. Valorile TSH-ului nu au variat, în funcție de răspuns la schema de tratament aplicată, între grupurile de pacienți. Totodată, de menționat este faptul că, la pacienții non-compleanți, s-au înregistrat valori ale TSH mai mari de per% 90 la 23,07% dintre cazuri, față de 3,85% dintre cazuri la non-respondenți și, respectiv, la 12,07% dintre cazuri la subiecții respondenți. Diferențe statistice între aceste subloturi de cercetare, prin aplicarea tabelelor de contingență și a analizei unifactoriale ANOVA, nu au fost evidențiate (tabelul A.5.4).

Analiza comparativă a valorilor fT_4 între subloturi a relevat valori mai mari la cei non-respondenți față de cei respondenți, cu semnificație statistică puternică – $p<0,01$, $F=6,31$,

$F_{crit}=3,95$. Conform centilelor după vârstă și sex, între subloturile de cercetare, s-a constatat valori ale fT4 mai mici de per% 10 la 20,77% dintre cazuri la cei non-compleanți față de 7,7 % dintre cazuri la non-respondenți și, respectiv, la 5,17% dintre cazuri la pacienții respondenți la schema de tratament conform PCN ($\chi^2 = 27,07$; $df=14$; $p<0,1$).

Analiza comparativă a valorilor fT3 între subloturi a relevat valori mai mari la cei non-compleanți față de subiecții respondenți, cu o semnificație statistică moderată de $p<0,1$, $F=3,30$, $F_{crit}=3,97$. De asemenea, valori mai mari au fost constatate la non-respondenți față de cei non-compleanți, cu semnificație statistică puternică de $p<0,05$. Conform centilelor după vârstă și sex, între subloturile de cercetare s-au constatat valori ale fT4 mai mici de per% 10 la 20,77% dintre cazuri la cei non-compleanți față de 7,7 % dintre cazuri la non-respondenți și, respectiv, la 5,17% dintre cazuri la pacienții respondenți la schema de tratament conform PCN ($\chi^2 = 27,07$; $df=14$; $p<0,1$).

Este important de menționat faptul că nu au fost evidențiate diferențe statistice la analiza comparativă a TSH-ului și a hormonilor tiroidieni, conform centilelor după vârstă și sex între subloturile de cercetare, în funcție de utilizarea tratamentului cu GCS. (Anexa, tabelul A.5.4)

Studiile publicate până în prezent, ce se referă la evidența în dinamică a pacienților ce administrează tratament biologic pentru controlul AJI, nu include și evidența parametrilor hormonal. Prin urmare, ne-am propus de a identifica diferențele existente între acei subiecți ce au primit anterior sau în timpul studiului tratament biologic (sublotul B₁) și, respectiv, acei pacienți ce nu au primit tratament biologic (sublotul B₂). Astfel, cu semnificație statistică puternică, am depistat valori ale TSH-ului mai mari de per% 90 la 12,64% dintre cazuri la sublotul B₂ față de niciun pacient din sublotul B₁ ($\chi^2 = 14,24$; $df=7$; $p<0,5$). Conform centilelor după vârstă și sex, între subloturile de cercetare s-au constatat valori ale fT3 mai mari de per% 90 la 42,53% dintre cazuri la sublotul B₂ față de 30% dintre cazuri la pacienții din B₁ ($\chi^2 = 16,53$; $df=7$; $p<0,05$). Nu au fost constatate diferențe statistice la analiza comparativă a fT4, conform centilelor după vârstă și sex, între subloturile de cercetare (tabelul A.5.4).

Evaluarea anticorpilor antitiroidieni în AJI

Ne-am propus să evaluăm diferențele dintre subloturile de cercetare în funcție de identificarea anticorpilor antitiroidieni în lotul general de studiu, precum și în subloturile de cercetare.

În tabelul A.5.3 sunt prezentate incidențele pentru pozitivitatea atât a antiTPO, cât și a antiTG, în lotul general de studiu, precum și în principalele subloturi de comparare. Diferențe genderice nu au fost relevate. În funcție de subtipul de debut al bolii, nu au fost relevate diferențe statistice între subiecții de cercetare. De notat că, la acei copii cu AJIs, spre deosebire de AJIo și

AJIp, nu a fost relevat niciun caz de pozitivitate a autoanticorpilor antitiroidieni. Aceasta constatare pledează pentru ipoteza conform căreia AJIs este o patologie autoinflamatorie, iar celelalte forme de debut ale AJI rămân patologii reumatologice autoimune. În funcție de opțiunile de tratament – GCS sau bDMARD, nu au fost relevate diferențe statistice nici pentru antiTPO, nici pentru antiTG.

Cu o semnificație statistică au fost identificați anticorpii antiTg în funcție de categoria de vârstă la debutul AJI, iar puternic semnificativ statistic antiTg au fost evidențiați în funcție de durata bolii, precum și în funcție de răspunsul pacientului la tratament.

5.3. Modificările ecografiei glandei tiroide la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

În acest context, evaluarea modificărilor ecografice la copiii incluși în studiu a fost un criteriu de infirmare/confirmare a afectării glandei tiroide. Ne-am propus să evaluăm atât volumul estimat ecografic al glandei tiroide, cât și modificările structurale vizibile la examinare (ecogenitate, incluziuni chistice, prezența nodulilor, dereglări de vascularizare). Volumul estimat al glandei tiroide a fost evaluat în baza valorilor de referință ale devierilor sigmale pentru vârstă și sex.

În lotul general de studiu, valoarea medie a volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide a fost de $5,32 \pm 3,07 \text{ cm}^3$ (min. $1,04 \text{ cm}^3$; max. $16,13 \text{ cm}^3$; ÎI 95%: $4,70 \text{ cm}^3$; $5,94 \text{ cm}^3$). Valori normale, încadrate în intervalul $[-2\text{SDS} .. +2\text{SDS}]$ pentru vârstă și sex au fost înregistrate la 86,59% dintre cazuri. La 11,34% dintre subiecții incluși în cercetare au fost înregistrate valori ale volumului glandei tiroide mai mici de $[-2 \text{ SDS}]$, iar la 2,06 % dintre cazuri s-a estimat volumul glandei tiroide mai mare de $[+2 \text{ SDS}]$.

Doar la 75,26% dintre cazuri nu s-au depistat modificări structurale la ecografia glandei tiroide. La 13,40% dintre cazuri a fost înregistrată cel puțin o modificare structurală ecografică, iar la 11,34% dintre cazuri s-au evidențiat două și mai multe modificări structurale. Dintre modificările posibil a fi depistate ultrasonografic, pe locul întâi este situată structura neomogenă – la 44,73% dintre cazuri, urmată de prezența chisturilor – la 31,57% dintre cazuri. Deasemenea, la 18,42% dintre participanții la studiu s-au constatat modificări ale evaluării Doppler a glandei tiroide, exprimate prin vascularizare accentuată, fenomen sugestiv pentru apariția tiroiditei autoimune. Doar la 5,26% dintre cazuri s-au depistat, ultrasonografic, noduli tiroidieni. La analiza comparativă a prezenței

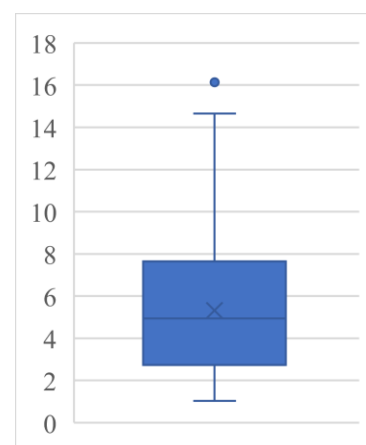


Figura 5.6. Volumul estimat al glandei tiroide conform evaluării ultrasonografice în lotul general de studiu, cm^3

modificărilor, între subloturile de cercetare, nu s-au depistat modificări semnificative statistic între subloturile L1-prepubertari și L2-pubertari ($\chi^2 = 0,08$; $df=1$; $p>0,05$). În funcție de sex, s-au înregistrat diferențe statistice minore între sublotul fetelor și cel al băieților ($\chi^2 = 3,37$; $df=1$; $p<0,1$).

Volumul estimat al glandei tiroide în funcție de vârstă. Analiza comparativă a datelor din subloturile de cercetare L₁ – prepubertari și L₂ – pubertari a relevat diferențe statistice puternic semnificative (tabel 5.2). Astfel, volumul glandei tiroide este mai mare în grupul L₂, cu valoarea medie de 7,35 cm³ față de 3,56 cm³ în grupul L₁ ($p<0,0001$, $F=58,61$, $F_{crit}=3,94$). Analiza, potrivit valorilor de referință a devierilor sigmale pentru vârstă și sex, a relevat volumul estimat corespunzător intervalului [-2SDS .. +2SDS] doar la 80,77% dintre participanții din sublotul L₁ și la 93,33% dintre participanți în sublotul L₂ (vezi figura 5.6). Volumul estimat mai mic de [-2SDS] s-a înregistrat la 17,31% dintre cazuri în L₁ față de 4,44% dintre cazuri în L₂. Valori mai mari de [+2SDS] au fost înregistrate mai rar, la doar 2,22% dintre cazuri în L₂ și la 1,92% dintre cazuri în L₁. Analiza datelor prin aplicarea tabelelor de contingență a relevat diferențe semnificative statistic moderate ($\chi^2 = 3,97$; $df=2$; $p<0,1$).

Volumul estimat al glandei tiroide în funcție de sex. Nu au fost identificate diferențe statistice semnificative a volumului mediu estimat al glandei tiroide între fete și băieți (tabel 5.2). Analiza potrivit valorilor de referință a devierilor sigmale pentru vârstă și sex a relevat volumul estimat corespunzător intervalului [-2SDS .. +2SDS] doar la 83,02% dintre fete și la 90,91% dintre băieți (vezi figura 5.8).

Tabel 5.2. Volumul estimat al glandei tiroide la copiii cu AJI în funcție de vârstă și sex, cm ³					
Lotul de cercetare	Volumul estimat ultrasonografic				Valoarea statistică
	Valoarea medie(cm ³)	SD	Min.; max	IÎ 95%	
A. În funcție de vârstă					
L ₁ – prepubertari	3,56	2,37	1,04; 14,65	2,9; 4,22	p<0,0001
L ₂ – pubertari	7,35	2,48	2,61; 16,13	6,61; 8,09	
B. În funcție de sex					
Băieți	5,21	2,27	1,63; 11,52	4,52; 5,9	p>0,05
Fete	5,40	3,62	1,04; 16,13	4,41; 6,39	
C. În funcție de vârstă și sex					
L ₁ – băieți	4,04	1,47	1,63; 6,79	3,43; 4,65	p>0,05
L ₁ – fete	3,12	2,94	1,04; 14,65	1,95; 4,28	
L ₂ – băieți	6,76	2,24	2,61; 11,52	5,68; 7,85	p>0,05
L ₂ – fete	7,78	2,60	4,17; 16,13	6,73; 8,83	

Volumul estimat mai mic de [-2SDS] s-a înregistrat la 15,09% dintre cazuri la fete față de 6,82% dintre cazuri la băieți. Valori mai mari de [+2SDS] au fost înregistrate mai rar, la doar 1,89% dintre fete și la 2,27% dintre băieți. Analiza datelor prin aplicarea tabelelor de contingență nu a relevat diferențe semnificative statistic între pacienți de sexe diferite ($\chi^2 = 1,64$; $df=2$; $p>0,05$).

Volumul estimat al glandei tiroide în funcție de vârstă și sex. Având în vedere diferențele statistice semnificative între subploturile L₁ și L₂ de cercetare, ne-am propus să elucidăm prezența sau absența acestor diferențe statistice între fete și băieți, separat pe criteriul de vârstă (vezi tabel 5.2). Astfel, la nivelul subplotului L₁, între băieți și fete, au fost identificate diferențe semnificative statistic moderate prin analiza univariațională ANOVA. Prin urmare, volumul mediu estimat ultrasonografic a fost constatat mai mare la băieți ($4,04 \pm 1,47 \text{cm}^3$) față de fete ($3,12 \pm 2,94 \text{cm}^3$), incluse în subplotul L₁ ($p < 0,1$, $F = 1,98$, $F_{crit} = 4,03$). În subplotul L₂, fetele au prezentat valori medii mai mari ale volumului mediu estimat ultrasonografic cu valoare de $7,78 \pm 2,60 \text{cm}^3$ față de băieți, cu o valoare medie de $6,76 \pm 2,24 \text{cm}^3$. Statistic, au fost identificate diferențe semnificative moderat între băieții și fetele din subplotul L₂ ($p < 0,1$, $F = 1,87$, $F_{crit} = 4,06$). Totodată, au fost constatate diferențe puternic semnificative între băieții din subploturile L₁ față de L₂ ($p < 0,0001$, $F = 23,41$, $F_{crit} = 4,07$). La fel, au fost identificate diferențe puternic semnificative inclusiv între fetele din subploturile L₁ față de L₂ ($p < 0,0001$, $F = 37,12$, $F_{crit} = 4,03$).

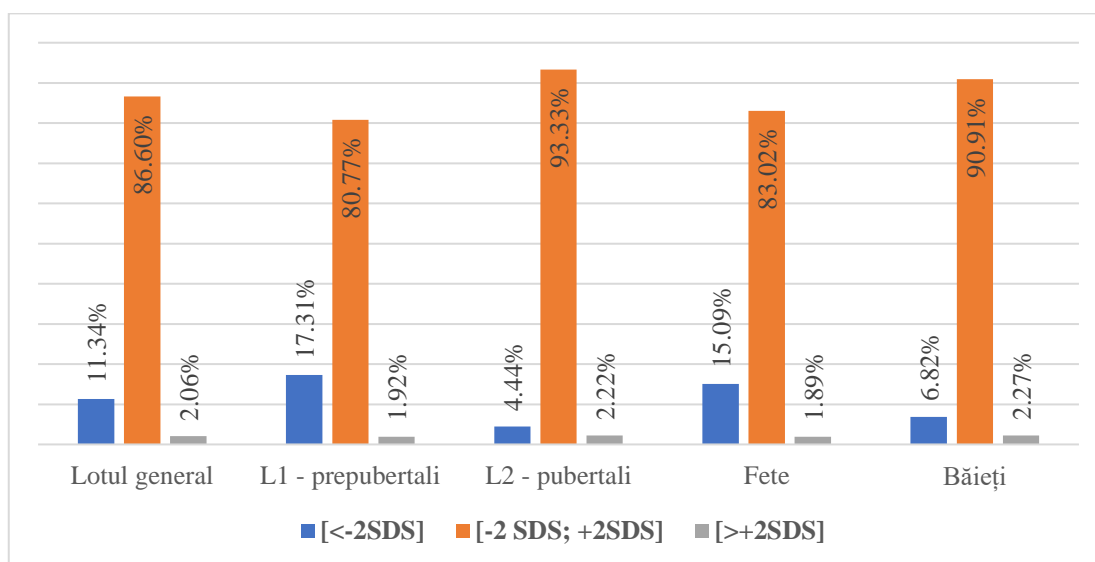


Figura 5.7. Distribuția volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide conform DS pentru vârstă și sex la copiii cu AJI, %

Similar studiului nostru, cercetarea prezentată de către colectivul de autori Suzuki et al., prezintă că aceste caracteristici sunt în concordanță cu rezultatele anterioare obținute folosind trei determinanți: lungimea longitudinală, lățimea și grosimea [170].

Volumul estimat al glandei tiroide în funcție de subtipul de debut al bolii. În tabelul 5.3. sunt prezentate valorile medii ale volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide la subiecții cu diferit subtip de debut al AJI. Analiza univariațională a relevat diferențe semnificative statistic doar între debutul oligoarticular și cel poliarticular seronegativ al bolii, cu valoarea $p < 0,01$.

Diferențe semnificative statistic între debutul sistemic și celelalte subtipuri de debut nu au fost identificate.

Lotul de cercetare	Volumul estimat ultrasonografic				Valoarea statistică
	Valoarea medie(cm ³)	SD	Min.; max	IÎ 95%	
AJI debut sistemic	5,60	2,95	1,48; 10,56	3,72; 7,47	AJIs vs AJIo: p>0,05
AJI oligoarticular	4,49	3,05	1,04; 14,65	3,55; 5,43	AJIs vs AJIp: p>0,05
AJI poliarticular seronegativ	6,23	3,12	1,04; 16;13	5,16; 7,31	AJIo vs AJIp: p<0,01

Analiza potrivit valorilor de referință a devierilor sigmale pentru vârstă și sex a relevat volumul estimat corespunzător intervalului [-2SDS.. +2SDS] doar la 76,74% dintre subiecții cu AJIo față de 91,43% dintre subiecții cu AJIp și 100% în cazul subiecților cu AJIs (vezi figura 5.8.). Volumul estimat mai mic de [-2SDS] s-a înregistrat la 20,93% dintre cazuri la cei cu AJIo față de 5,71% dintre cazuri la cei cu AJIp. Valori mai mari de [+2SDS] au fost înregistrate doar la 2,33% dintre participanții cu AJIo și la 2,86% dintre cazuri la subiecții cu AJIp. La pacienții cu AJIs nu s-au înregistrat nici valori mai mari de [+2SDS], nici valori mai mici de [-2SDS]. Analiza datelor prin aplicarea tabelor de contingență a relevat diferențe moderat semnificative statistic între pacienți cu diferite subtipuri ale AJI ($\chi^2 = 6,50$; df=4; p<0,1).

Volumul estimat al glandei tiroide în funcție de particularitățile terapeutice. Valorile medii ale volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide la subiecții cu diferită opțiune terapeutică, dar și răspuns la schema de tratament a AJI conform PCN, sunt sumarizate în tabelul 5.4.

Analiza univariațională a relevat diferențe semnificative statistic doar între pacienții non-respondenți față de cei non-compleanți cu valoarea p<0,05, iar diferență statistică moderată a fost determinată între cei respondenți versus cei necompleanți cu valoarea p<0,1. Diferențe semnificative statistic între respondenți și non-respondenți nu au fost identificate.

În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici, s-au depistat diferențe statistice moderate doar între cei non-utilizatori versus cei ce administrează GCS tranzitor, cu valoarea p<0,1. Diferențe semnificative statistic între restul subploturilor de cercetare nu au fost identificate (tabel 5.4).

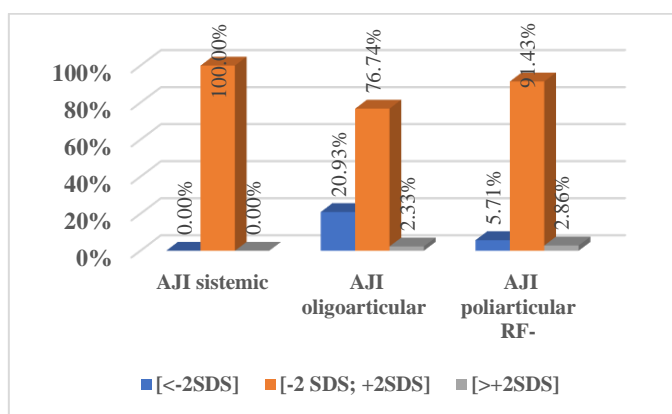


Figura 5.8. Distribuția volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroide conform DS pentru vârstă și sex în funcție de subtipul de debut al AJI

Tabel 5.4. Volumul estimat al glandei tiroide la copiii cu AJI în funcție de particularitățile terapeutice, cm ³						
Lotul de cercetare	Volumul estimat ultrasonografic				Valoarea statistică	
	Valoarea medie(cm ³)	SD	Min.; max	IÎ 95%		
▪ În funcție de răspunsul pacientului la tratament						
Respondenți (1)	5,25	3,16	1,04; 16,13	4,42; 6,08	(1) vs (2): p>0,05	
Non-respondenți (2)	4,68	2,42	1,05; 9,06	3,70; 5,66	(1) vs (3): p<0,1	
Non-compleanți (3)	6,90	3,50	1,86; 14,65	4,78; 9,02	(2) vs (3): p<0,05	
▪ În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici						
G1	5,76	3,31	1,04; 16,13	4,88; 6,64	G1 vs G2: p<0,1	
G2	4,47	2,92	1,04; 10,56	2,91; 6,03	G1 vs G3: p>0,05	
G3	4,83	2,42	1,2; 8,72	3,81; 5,86	G2 vs G3: p>0,05	
▪ În funcție de utilizarea tratamentului biologic						
B1	2,18	0,90	1,04; 4,17	1,57; 2,78	p>0,05	
B2	5,27	3,02	1,05; 16,13	5,07; 6,37		
GCS – glucocorticosteroizi; G1 – non-utilizatori GCS; G2 – utilizatori tranzitori GCS; G3 – utilizatori îndelungați GCS; B1 – cu tratament biologic; B2 – fără tratament biologic.						

În funcție de utilizarea tratamentului biologic, la pacienții din lotul B₁ valoarea medie a volumului estimat ecografic al glandei tiroide este de 2,18±0,90cm³ față de 5,27±3,02cm³ din lotul B₂. Analiza univariațională nu a relevat diferențe semnificative statistic între subploturile de cercetare (tabel 5.4).

Analiza potrivit valorilor de referință a devierilor sigmale pentru vârstă și sex a relevat volumul estimat corespunzător intervalului [-2SDS.. +2SDS] doar la 79,31% dintre subiecții respondenți la schema de tratament față de 96,15% dintre cei non-respondenți și în proporție de 100% la cei necompleanți. Volumul estimat mai mic de [-2SDS] s-a înregistrat la 17,24% dintre cazuri la cei respondenți față de 3,25% - la cei non-respondenți. Valori mai mari de [+2SDS] au fost determinate doar la 3,45% dintre pacienții respondenți. Analiza datelor prin aplicarea tabelor de contingență a relevat diferențe moderat semnificative statistic între pacienții cu diferite subtipuri ale AJI ($\chi^2=6,78$; df=4; p<0,1).

În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS, a fost identificat volumul estimat corespunzător intervalului [-2SDS.. +2SDS] doar la 84,21% dintre subiecții din subplotul G₁ față de 87,50% în G₂ și 91,67% în G₃. Volumul estimat mai mic de [-2SDS] s-a înregistrat la 12,28% dintre cazuri în G₁ față de 12,50% dintre cazuri în G₂ și 8,33% dintre cazuri în G₃. Valori mai mari de [+2SDS] au fost evaluate doar la 3,45% dintre pacienții din subplotul G₁. Analiza datelor prin aplicarea tabelor de contingență nu a relevat diferențe semnificative statistic între pacienți cu sau fără tratament GCS în AJI ($\chi^2=1,76$; df=4; p>0,05).

Analiza în baza valorilor de referință a devierilor sigmale pentru vârstă și sex, la pacienții cu sau fără tratament biologic, nu a relevat diferențe semnificative statistic între pacienți cu diferite subtipuri ale AJI ($\chi^2=1,72$; df=2; p>0,05).

5.4. Corelațiile funcției și manifestărilor ecografice ale glandei tiroide cu particularitățile clinice și paraclinice ale artritei juvenile idiopatică

Pentru a stabili existența unor corelații între parametrii tiroidieni și alți parametri antropometrici, dar și de apreciere a activității AJI, am calculat coeficientul de corelație linear Pearson. Totodată, am evaluat coeficientul de corelație linear atât în lotul general de studiu, cât și în funcție de subloturile L₁ și L₂, precum și în funcție de sexe - la fete și băieți.

Dintre parametrii tiroidieni, am selectat atât valorile serice ale TSH și ale hormonilor tiroidieni, cât și valoarea absolută a volumului estimat ecografic al glandei tiroide.

Ca rezultat, am observat că există o corelație puternic semnificativă, direct dependentă, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH ($r=0,936$) și ale hormonilor tiroidieni, atât pentru fT₄ ($r=0,955$), cât și pentru fT₃ ($r=0,752$). De asemenea, s-a demonstrat o corelație puternic semnificativă între volumul estimat absolut și categorial, exprimat prin SDS ($r=0,446$). Totodată, a fost identificată o corelație moderată, direct proporțională, între valorile absolute ale TSH și fT₃ ($r=0,324$), cât și între valoarea absolută a TSH și cea categorială a fT₃ ($r=0,22$). Corelații între valorile TSH și fT₄ nu s-au constatat. Valoarea medie a volumului mediu estimat corelează moderat, invers proporțional, atât cu fT₃ ($r= -0,341$), cât și cu fT₄ ($r= -0,28$), însă nu corelează cu valoarea medie a TSH-ului (tabel A.5.5).

În plus, am investigat asocierea TSH, fT₃ și fT₄ cu factori de influență presupusi, cum ar fi sexul, indicele de masă corporală (IMC) și pubertatea.

Ca rezultat, am observat că există o corelație puternic semnificativă, invers proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH-ului și categoriile de vârstă ($r= -0,386$), vârsta la înrolare în cercetare ($r= -3,18$) și durata bolii ($r= -0,222$). De asemenea, s-a demonstrat o corelație moderat semnificativă, indirect proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH-ului și indicatorii antropometrici – masa, talia, precum și IMC la înrolare în cercetare (tabel 5.6). Similar, corelează moderat semnificativă, indirect proporțională între valorile absolute ale hormonilor tiroidieni periferici și indicatorii antropometrici – masa, talia, precum și IMC la înrolare în cercetare.

Este important de menționat corelația puternică direct proporțională dintre valorile categoriale (per%) ale TSH-ului și hormonilor tiroidieni cu indicele de activitate a bolii DAS 28, respectiv fiind $r=0,936$ între TSH per% și DAS 28; $r=0,955$ între fT₄ per% și DAS 28 și, respectiv $r=0,752$ între fT₄ per% și DAS 28. S-a constatat, de asemenea, corelație puternică direct proporțională dintre valoarea categorială a volumului estimat al glandei tiroide (SDS) și indicele de activitate a bolii DAS 28 ($r=0,446$). Scorul de activitate al AJI – JADAS₇₁ corelează invers

proporțional moderat cu valoarea absolută a TSH ($r = -0,205$) și valoarea categorială (per%) a fT_3 ($r = -0,282$).

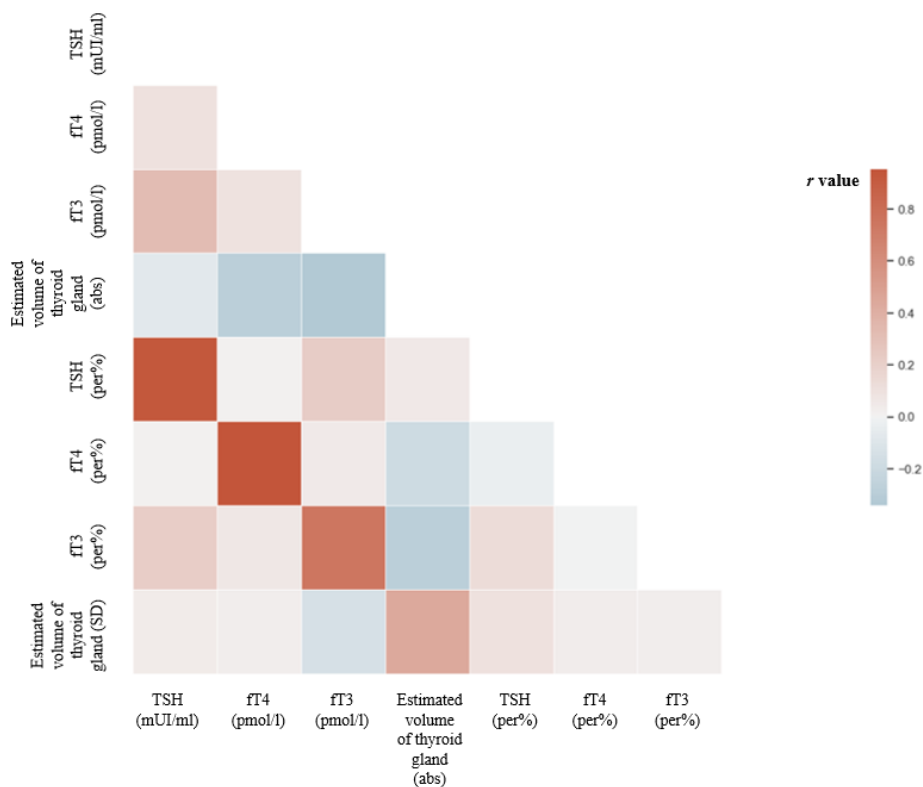


Figura 5.9. Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide la copiii cu AJI

În funcție de vârstă, s-au constatat diferențe în corelațiile între parametrii tiroidieni și cei ai activității AJI dintre subiecții subploturilor L_1 și L_2 (tabel 5.6 din Anexa 5). Astfel, valoarea serică a TSH corelează puternic direct proporțională cu masa ($r = 0,208$) și IMC ($r = 0,221$) în cazul L_1 prepubertari, iar în cazul L_2 pubertari indicii sus-numiți corelează invers proporțional ne semnificativ ($r = -0,101$ pentru masă și, respectiv, $r = -0,176$ pentru IMC). În schimb, la subiecții din L_2 , TSH corelează puternic invers proporțională cu vârsta ($r = -0,323$) și durata bolii ($r = -0,242$), ceea ce nu se observă la subiecții din L_1 .

În cazul hormonilor periferici, corelațiile la fel diferă între subploturi și, respectiv, hormonul evaluat. În cazul fT_4 , la subiecții din L_1 , s-au determinat corelații invers proporționale moderate cu vârsta ($r = -0,283$), masa ($r = -0,296$) și talia ($r = -0,318$). Spre deosebire de acesta, în lotul L_2 , fT_4 corelează direct proporțional cu sexul pacientului ($r = 0,220$) și vârsta la debutul AJI ($r = 0,241$).

În ambele subloturi, fT_4 înregistrează corelații direct proporționale cu indicii de activitate ai bolii – DAS_{28} , $JADAS_{71}$, precum și cu valoarea serică a proteinei C reactive și VSH. Corelațiile sunt mai puternice în L_2 față de L_1 (figura 5.10)

În cazul fT_3 , corelații s-au determinat preponderent la subiecții din L_2 . Astfel, s-au determinat corelații invers proporționale cu vârsta ($r = -0,303$), durata bolii ($r = -0,251$), din indicii antropometrici doar cu talia ($r = -0,318$), iar din scorurile de activitate corelează invers proporțional cu $JADAS_{71}$ ($r = -0,215$). Spre deosebire de acesta, în lotul L_1 , fT_3 corelează invers proporțional cu vârsta la debutul AJI ($r = -0,285$). Direct proporțional, în sublotul L_2 , fT_3 corelează puternic cu sexul pacientului ($r = 0,426$) și valoarea VSH ($r = 0,253$).

Diferențe între subloturi s-au înregistrat și pentru corelațiile volumului estimat ecografic al glandei tiroide. Astfel, doar în sublotul L_1 , s-au determinat corelații puternice între volumul glandei tiroide și vârsta ($r = 0,532$), vârsta la debutul AJI ($r = 0,273$) și durata bolii ($r = 0,276$). Volumul tiroidei corelează cu indicii antropometrici mai puternic în L_1 , astfel pentru masa - $r = 0,716$ în L_1 față de $0,405$ în L_2 ; pentru talie - $r = 0,629$ în L_1 față de $0,347$ în L_2 ; iar pentru IMC - $r = 0,478$ în L_1 față de $r = 0,293$ în L_2 . Invers proporțional, volumul tiroidei corelează doar cu scorul DAS_{28} ($r = -0,253$), $JADAS_{71}$ ($r = -0,272$) și PCR ($r = -0,278$) în sublotul L_1 , pe când în sublotul L_2 efectul este nesemnificativ.

Corelațiile între parametrii tiroidieni și indicii AJI au fost diferite și în funcție de sexe. Astfel, TSH corelează semnificativ negativ cu vârsta ($r = -0,374$), durata bolii ($r = -0,371$), masa ($r = -0,338$), talia ($r = -0,341$) și IMC ($r = -0,299$), mai puternic la băieți decât la fete (tabelul A.5.7). În cazul fetelor, s-a constatat corelație negativă puternic dintre TSH și $JADAS_{71}$ ($r = -0,354$), precum și cu DAS_{28} ($r = -0,225$), iar la băieți efectul fiind nesemnificativ și direct proporțional. Pentru fT_4 , de remarcat corelațiile puternic semnificative, invers proporțional în lotul fetelor pentru următorii parametri: vârsta ($r = -0,353$), durata bolii ($r = -0,379$), masa ($r = -0,391$), talia ($r = -0,365$), IMC ($r = -0,387$). În cazul băieților aceste corelații sunt mai slab pronunțate, însă de remarcat corelația negativă moderată cu vârsta la debutul AJI ($r = -0,282$). Indicele de corelație cu indicii de activitate a bolii a relevat însă, o relație de cauzalitate direct proporțională mai puternică la fete pentru PCR

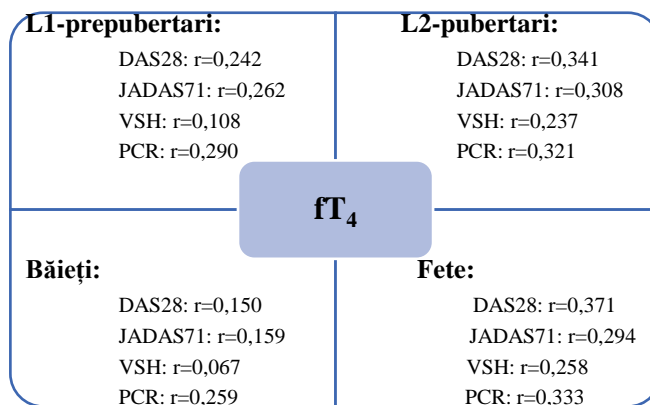


Figura 5.10. Corelații între valoarea serică a fT_4 și indicii de activitate a AJI în dependență de vârstă și sex

($r=0,333$) față de băieți ($r=0,259$). La fete, s-a mai depistat corelația $fT4$ cu VSH ($r=0,258$), $DAS28$ ($r=0,371$) și $JADAS71$ ($r=0,294$); fenomene care la băieți nu s-au constatat.

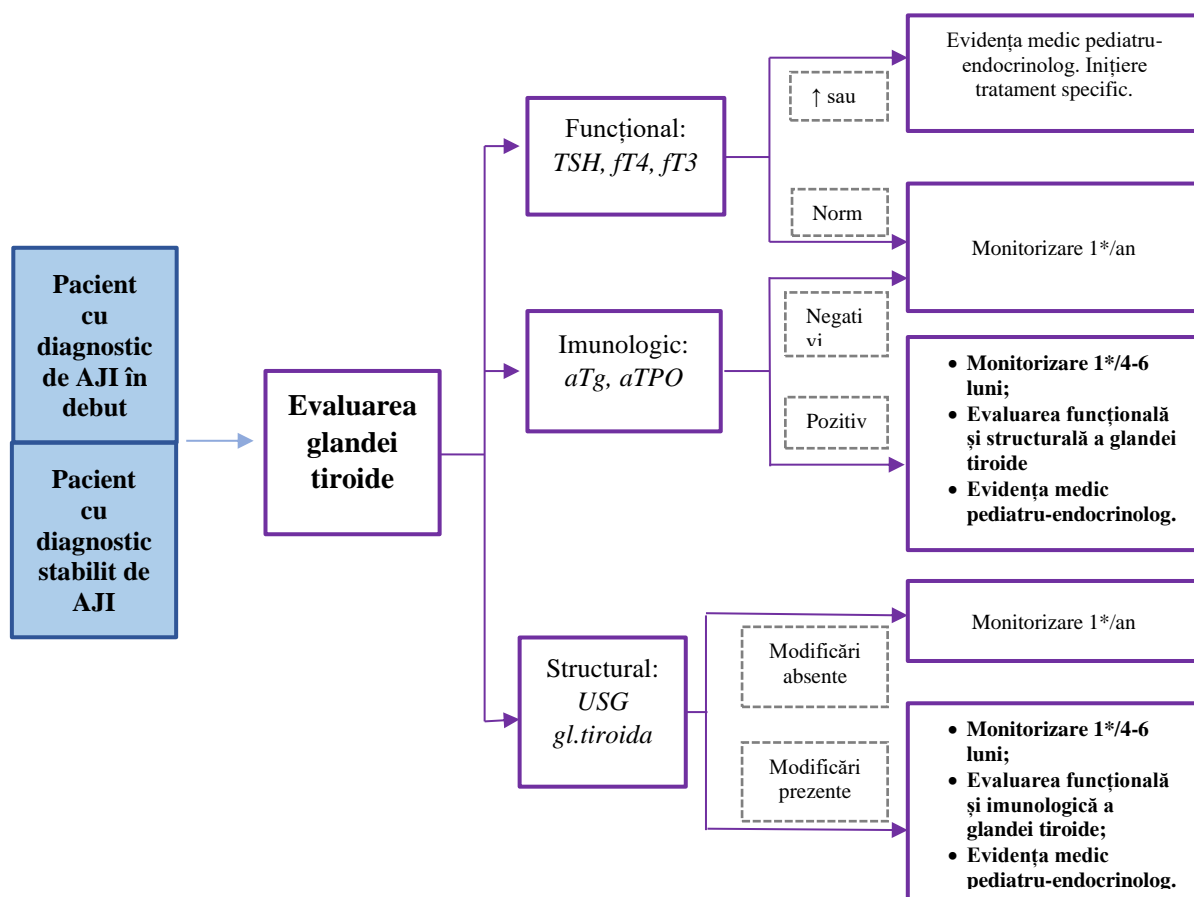


Figura 5.11. Algoritm propus pentru screeningul comorbidităților tiroidiene (funcționale, structurale și autoimune) la copiii cu debut sau diagnostic cunoscut de AJI

În cazul $fT3$, similar $fT4$, persistă corelația negativă cu indicii antropometrici și demografici, mai puternic exprimați la fete decât la băieți. În schimb, la băieți relație invers proporțională a fost înregistrată între $fT3$ și $DAS28$ și $JADAS71$, care în cazul fetelor nu s-a înregistrat (tabelul 5.7 din Anexa 5).

Pentru corelațiile volumului estimat ecografic al glandei tiroide nu s-au înregistrat diferențe între subloturi în funcție de sexe. Atât la fete, cât și la băieți corelează direct proporțional, puternic semnificativ cu indicii demografici și cei antropometrici, și anume categoria de vârstă (F: $r=0,649$; B: $r=0,598$), vârstă (F: $r=0,725$; B: $r=0,633$), vârstă la debutul AJI (F: $r=0,497$; B: $r=0,494$), masa (F: $r=0,725$; B: $r=0,633$), talia (F: $r=0,785$; B: $r=0,643$) și IMC (F: $r=0,685$; B: $r=0,404$). În cazul indicilor de activitate a bolii, la băieți s-a înregistrat cauzalitate directă, moderat proporțională, iar la fete – relație negativă, slab exprimată.

Sumarizând datele obținute în studiul propriu și analizând ghidurile internaționale, am creat un algoritm de diagnostic și management al complicațiilor de dezvoltare și al comorbidităților endocrine în AJI (Anexa 7). În figura 5.11 este ilustrat componentul de evaluare și monitorizare a pubertății la copiii cu AJI. Reiterăm că, evaluarea amănunțită a dezvoltării pubertare și monitorizarea simultană a activității bolii sunt componente esențiale în managementul comorbidităților axei H-H-G la copiii cu AJI.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Natura AJI, vârsta fragedă la debut și multiplele medicamente necesare pentru gestionarea acesteia au efecte multiple asupra creșterii și dezvoltării a pacienților [11]. În acest mod, înțelegerea problemelor nutriționale asociate cu diagnosticul de AJI este importantă pentru identificarea lor precoce și gestionarea lor, pentru a îmbunătăți sănătatea și prognosticul copiilor afectați [65].

Dereglările de creștere la pacienții cu AJI

Monitorizarea creșterii este o parte fundamentală a îngrijirii preventive a sănătății copilului, deoarece are ca scop detectarea precoce a bolilor copilăriei. Acest proces de screening se bazează pe instrumente importante, cum ar fi curbe de referință de creștere actualizate, valori-limită de screening bazate pe dovezi pentru creșterea anor mală și proceduri de diagnosticare precise pentru detectarea precoce a tulburărilor de creștere [182].

Datele din literatură prezintă studii similare, care corelează aceste cazuri cu perioada îndelungată până la stabilirea diagnosticului, respectiv un proces inflamator intens exprimat, ce afectează placa de creștere [101]. Monitorizarea creșterii în ceea ce privește greutatea, înălțimea, IMC rămân esențiale pentru depistarea precoce a dereglărilor de creștere [6]. Măsurile antropometrice sunt fiabile, cu costuri reduse, non-invazive și pot fi efectuate fără echipament înalt tehnologic de către personal cu pregătire minimă [111]. Alături de evaluarea creșterii liniare, evaluarea pubertății este importantă, dar poate fi extrem de dificilă la adolescenții cu dizabilități fizice sau de învățare și la cei cu contracturi ale membrilor. Evaluarea pubertară de rutină ar trebui să fie efectuată de medicul primar, în mod ideal încă din copilărie târzie. Alternativele pot include monitorizarea înălțimii de șezut sau a lungimii în decubit [122].

Cel mai relevant studiu similar este cel prezentat de către grupul de lucru CAPS [101]. Conform rezultatelor acestei cercetări, s-a identificat la prezentare scorul z median al înălțimii a fost de $-0,02$. Din totalul de pacienți, 4% au fost clasificați ca având statură mică la momentul inițial. Scorul z median al înălțimii la 3 ani a scăzut la $-0,47$, o modificare mediană totală de $-0,31$. Scorul z al înălțimii mediane pe 3 ani a fost semnificativ diferit de scorul z al înălțimii inițiale ($p \leq 0,0001$). Retardul de creștere a fost observată la 39% dintre pacienți (22% restricție de creștere moderată și 17% severă) și în 7% din cazuri s-a stabilit statură mică după 3 ani. Viteza medie a înălțimii a fost de 5 cm/an, mai mult de 70% dintre pacienți prezentând o viteză mai mică a înălțimii în raport cu populația de referință comparativ cu vârsta și sexul. Scăderea scorului z în înălțime a avut loc în toate subtipurile de AJI și a fost cea mai mare în artrita cu debut sistemic și artrita psoriazică cu o modificare de $-0,50$ și, respectiv, $-0,40$ [101].

Conform datelor din literatură, aceste constatări explică atenuarea creșterii mai marcante la acei copii cu debut al AJI în primii ani de viață [8, 13]. Un alt studiu prezintă, prin analiza de corelație și regresie, că vârsta scăzută la diagnostic și durata bolii sunt predictorii semnificativi pentru severitatea întârzierii creșterii [4].

Datele obținute de noi sunt comparabile inclusiv cu studiile similare publicate în ultimii ani. Astfel, studiul realizat de către Mondal și colab. (2014) prezintă că analiza comparativă dintre subtipurile de debut ale AJI a arătat diferențe semnificative în evaluarea înălțimii ($p=0,011$), greutateii ($p=0,005$) și vitezei de creștere ($p=0,005$), dar nu și în indicele de masă corporală [6].

Un alt colectiv de autori (Mortensen și colab.) au raportat că scorurile z medii pentru înălțime și greutate au fost semnificativ sub scorurile z în populația generală, în grupurile sistemice și poliarticulare ($p = 0,009$, $p = 0,02$, respectiv $p = 0,001$). Același grup de autori prezintă că nu a existat nicio diferență semnificativă în greutatea medie pentru indicii de înălțime între grupurile sistemice, poliarticulare și pauciarticulare [9].

Este important ca evaluarea de rutină a IMC să facă parte din managementul pacienților cu AJI [116]. Totodată, este de menționat faptul că studiile contemporane prezintă două opțiuni de evaluare a statutului nutrițional – IMC și ITP. Actualmente, este în continuă cercetare utilitatea acestora în diferit context clinic. S-a demonstrat că procentul de grăsime corporală ca standard de aur a fost mai bine prezis de ITP decât de IMC [118].

Potrivit studiilor inițiale de analiză comparativă a IMC vs ITP, se menționează că indicele de masă triponderal estimează procentul de grăsime corporală mai precis decât IMC la adolescenții albi non-hispanici cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani. În plus, ITP este mai precis decât scorurile z pentru IMC la clasificarea stării de exces de greutate și este la fel de precis ca percentilele IMC actualizate. Cu toate acestea, ITP necesită doar un singur criteriu de evaluare pentru fiecare sex, în loc de mulțimea de factori de influență de vârstă și sex precum în cazul IMC [112].

În studiul comparativ realizat în cohorta de copii cu sindrom metabolic, deși ITP și IMC în rândul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani au explicat o proporție similară a variabilității pentru procentul de grăsime corporală, ITP a fost recomandat să înlocuiască scorul z al IMC la copii și adolescenți, datorită ratei sale fals pozitive mai mici de obezitate decât în cazul z scorului pentru IMC z-score [118].

Prin urmare, utilizarea clinică a ITP vs IMC în copilărie, pentru a prezice anumite corelații cu factori de risc (cardiovasculari, metabolici etc) în copilărie sau mai târziu la vârsta adultă, nu este încă definitivă și necesită studii suplimentare, în special cele cu un design longitudinal.

De altfel, suplimentarea variabilelor clinice cu cercetările de laborator ar fi putut accelera promptitudinea în stabilirea diagnosticului și aprecierea tacticii de tratament individualizare a copiilor cu AJI.

În prezent, cea mai eficientă modalitate de a reduce întârzierea creșterii la copiii cu inflamație cronică este de a controla inflamația cu medicamentele disponibile actuale, reducând în același timp durata tratamentului, precum și doza. De asemenea, este important să existe un diagnostic precoce, deoarece încercările de salvare a creșterii osoase la copii trebuie să înceapă înainte de închiderea epifizară [16].

În literatură regăsim studii similare efectuate la copii cu tratament biologic pentru AJI. Rezultatele unui astfel de studiu arată o accelerare semnificativă a vitezei de creștere la copiii tratați cu diverși agenți biologici. Nu au existat diferențe semnificative între anumite terapii. Autorii au scos în evidență faptul că tratamentul medicamentos biologic permite controlul procesului inflamator și, de asemenea, reducerea sau retragerea dozelor zilnice de GCS. Creșterea normală este unul dintre cele mai importante obiective în tratamentul patologiei reumatice, iar agenții biologici ar putea juca un rol crucial în atingerea acesteia [28].

În privința dereglărilor de nutriție, o cercetare prezintă o asociere independentă între subpondere și activitatea mai mare a bolii la pacienții cu AJI. De fapt, pacienții subponderali au VSH mai mare, evaluarea globală a pacientului sau a părinților, evaluarea globală a medicului, numărul de articulații active și scoruri JADAS-27, în general, mai mari, în comparație cu pacienții cu greutate normală, supraponderali și obezitate [116].

Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste constatări și pentru a înțelege mecanismele care stau la baza acestei asocieri.

În abordarea diagnostică a copilului mic și/sau cu creștere lentă, factorul de creștere asemănător insulinei I (IGF-I) seric este considerat una dintre componentele esențiale ale procedurii de screening de laborator, ca primă indicație pentru deficiența hormonului de creștere. Dacă IGF-I seric este scăzut (sau în jumătatea inferioară a intervalului de referință) pentru vârstă, sex și stadiul de pubertate, următorul pas este, de obicei, evaluarea rezervei de hormon de creștere endogenă printr-un test de stimulare a secreției de hormon de creștere. Rezultatele a 2 teste de stimulare a hormonului de creștere, efectuate separat sau combinate în aceeași zi, servesc ca indicator al secreției de hormon de creștere. Dacă diagnosticul de insuficiență a hormonului de creștere este stabilit, imagistica prin rezonanță magnetică a regiunii hipotalamice/hipofizare este indicată pentru a căuta cauza anatomică [22].

Importanța vârstei pentru interpretarea acestor markeri este reflectată, totuși, în alte cercetări. Astfel, un studiu prezintă că vârsta ar putea fi un potențial factor de confuzie pentru diferențele

observate în nivelurile de IGF-1 în rândul băieților cu sau fără AJI precoce. În analiza de regresie multiplă, vârsta a contribuit în mod independent la nivelurile IGF-1 atât la băieți, cât și la fete ($p \leq 0,0001$ pentru ambele sexe). Cu toate acestea, deoarece vârsta medie la includere a băieților cu AJI precoce nu a diferit semnificativ de celelalte două grupuri, scăderea IGF-1 la băieții cu AJI precoce nu poate fi explicată numai prin vârstă [98]. Studii din literatură relevă date similare la pacienții cu boală renală cronică [8].

Puține studii au examinat nivelurile serice de IGF₁ în relație cu variabilele legate de inflamație și activitatea bolii în AJI [98].

Diagnosticul deficitului de hormon de creștere în copilărie este o provocare, în mare parte, din cauza lipsei unui adevărat standard de aur și a performanței relativ slabe a testelor de diagnostic disponibile. Pentru cazurile în care alte diagnostice (inclusive bolile cronice) sunt excluse, se pune inevitabil problema deficitului de hormon de creștere [13].

Testarea provocatoare a GH rămâne subiectul multor controverse și există probleme semnificative privind validitatea și reproductibilitatea testării GH. Testele provocatoare sunt invazive, durează de obicei 2-4 ore și au riscuri potențiale și efecte secundare [31].

Conform datelor din literatură, statura mică asociată cu niveluri normale până la ridicate de hormon de creștere cu concentrații scăzute de IGF1 seric „GH bioinactiv” a fost descrisă pentru prima dată în 1978. Această tulburare este asociată cu un răspuns clinic bun la terapia cu GH și au fost raportate mai multe cazuri ulterioare în literatură. Aceste rapoarte multiple de caz nu conțineau informații despre cauza genetică a tulburării [17].

Spectrul bolilor autoimune ale creierului continuă să evolueze, cu progrese medicale care facilitează atât detectarea inflamației SNC, cât și descoperirea de noi mecanisme ale bolii. Având în vedere suprapunerea cu multe boli reumatice primare și eficacitatea imunoterapiei, relațiile multidisciplinare între furnizorii de subspecialități, inclusiv reumatologi pediatrici, neurologi și psihiatri, optimizează îngrijirea și îmbunătățesc rezultatele pentru copiii cu aceste tulburări [11]. Conform studiilor, folosind tehnici noi pentru detectarea și identificarea modelului de colorare citosolică a anticorpilor antihipofizari, este posibil de a confirma suspiciunea clinică pentru hipofizită autoimună [108]. Contribuția fenomenelor autoimune la disfuncția hipofizei sau a hipotalamusului este departe de a fi dezlegată și, de asemenea, căile specifice ale hipofizitei sunt puțin înțelese până în prezent, mai ales pentru populația pediatrică. Hipofizita primară este rară la copii și adesea considerată o afecțiune autoimună, în urma evidenței infiltrației limfoplasmocitare în glanda pituitară, depistarea anticorpilor antihipofizari [105].

Luând în considerare rezultatele proprii, considerăm că nu este obligator de a introduce în managementul clinic evaluarea acestor autoanticorpi la copiii cu AJI. Totodată, nu excludem

utilitatea testării acestora în scop de cercetare științifică în alte patologii reumatologice pediatrice (ex.: vasculite sistemice, lupus eritematos sistemic etc.).

Valoarea diagnostică a factorului de creștere asemănător insulinei 1 pentru deficitul de hormon de creștere nu este optimă. Profilul molecular ar putea fi utilizat pentru descoperirea biomarkerilor. Metabolomica este un domeniu analitic nou interesant în biologia sistemelor, care utilizează tehnici precum spectrometria de masă și spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară pentru a defini modelul compușilor cu greutate moleculară mică prezenți în celule, țesuturi sau fluidele corpului. Astfel, amprenta moleculară este rezultatul în aval al transcripției genei, al translației și al modificărilor proteinelor post-tranlaționale într-o celulă, țesut sau întreg organism într-o anumită stare fiziologică. Deoarece profilurile metaboliților, de exemplu, serul uman sunt considerate un indicator important al stărilor fiziologice sau patologice, astfel de profiluri pot oferi o metodă de identificare a biomarkerilor bolii și a eficacității tratamentului [183].

Poate cele mai interesante studii de asociere la nivelul genomului și secvențierea întregului exom au început să identifice numeroase gene noi care reglează creșterea liniară și, atunci când sunt mutate, provoacă tulburări de creștere în copilărie [23].

În concluzie, necesitatea de noi studii genetice este evidentă în avansarea cercetărilor medicale și în înțelegerea mai profundă a predispozițiilor genetice asociate comorbidităților în AJI. Aceste studii pot contribui la personalizarea tratamentelor, identificarea riscurilor și îmbunătățirea prevenției, aducând beneficii semnificative în îngrijirea sănătății și a calității vieții.

Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale la copiii cu AJI

Cunoașterea modelului de creștere al unui copil în anii anteriori începerii pubertății poate ajuta la prezicerea timpului pubertății.

Tulburările pubertare în contextul bolii cronice în special la cei cu tulburări inflamatorii cronice sau cele care necesită perioade prelungite de tratament cu glucocorticoizi sunt motive frecvente de trimitere la medicul specialist endocrinolog-pediatru [122].

Monitorizarea pubertății și a sănătății oaselor este esențială pentru o evaluare completă a stării de sănătate a adolescenților cu AJI. La acești pacienți se recomandă o evaluare a stadiului pubertar la fiecare 6 luni de la vârsta de 9 ani [18]. Un astfel de model de evaluare sunt recomandate ca parte a standardelor internaționale actualizate de îngrijire pentru băieții cu distrofia musculară Duchenne și ar trebui incluse în monitorizarea altor boli cronice [11, 122]. Am propus, de asemenea, evaluarea de rutină a progresului în dezvoltarea pubertară și discutarea riscurilor care contribuie la întârzierea pubertară.

Pentru a aborda pubertatea întârziată, evaluarea stării pubertare (prin examinarea stadiului sânilui la fete și a volumului testiculelor la băieți) trebuie să fie încorporată în îngrijirea de rutină a adolescenților cu boală cronică [122].

Diagnosticul precoce și un bun control al activității bolii sunt esențiale la copiii cu artrită idiopatică juvenilă, ceea ce ar putea preveni influența negativă a bolii asupra pubertății și a procesului de creștere [7].

Copiii mai scunzi cu întârziere a vârstei osoase vor avea, prin urmare, tendința de a avea o perioadă mai prelungită de creștere pre-puberată decât copiii fără întârziere a vârstei osoase, ceea ce ajută la explicarea de ce pot depăși colegii mai înalți, chiar dacă amploarea crizei pubertare este similară [120]. În cazul suspiciunii de pubertate tardivă, procesul începe cu verificarea prezenței sau absenței măririi testiculelor până la vârsta de 14 ani în cazul băieților, iar pentru fete - absența dezvoltării sânilor până la vârsta de 13 ani, de preferință prin utilizarea nomogramei pubertății. [24]. Diferențele dintre sexe sunt prezentate și în cadrul studiului transversal realizat de către El Badri et al. Conform rezultatelor acestuia, debutul pubertății la pacienții cu AJI a fost mai târziu în comparație cu copiii sănătoși și, în medie, fetele cu AJI încep pubertatea la aproximativ 10,33 ani, adică cu 0,3 ani mai devreme decât băieții care sufereau de AJI [126].

Suplimentar, unele studii prezintă stadiile de pubertate în funcție de vârsta la care au fost evaluate. Astfel, diferența de vârstă medie a stadiilor între băieții cu AJI oligoarticular și poliarticular, precum și între cei cu AJI cu debut poliarticular și sistemic în stadiul G-2, a fost foarte semnificativă din punct de vedere statistic (valoarea p 0,04 și respectiv 0,009). De asemenea, această diferență între băieții cu debut oligoarticular și poliarticular AJI în stadiul G-4 a devenit semnificativă statistic (valoarea p 0,01) [125].

Asemănătoare datelor din studiul propriu, studiul similar realizat de către Maher et al., prezintă faptul că niciun subiect din grupurile de studiu nu a atins stadiul G-5 de dezvoltare a organelor genitale. Conform aceluiași studiu, momentul de inițiere a maturității sexuale la băieți și fete cu AJI a fost întârziat, iar această întârziere este variabilă în funcție de subtipul de debut al bolii [136].

D'Angelo et al., prezintă drept cea mai frecventă anomalie pubertară descrisă la pacienții cu AJI este pubertatea întârziată, definită ca absența măririi testiculelor sau a dezvoltării sânilor la o vârstă cu 2–2,5 SD mai târziu decât media populației (stadiul Tanner G2 la băieți după vârsta de 14 ani și Stadiul B2 la fete după vârsta de 13 ani în majoritatea țărilor occidentale) [18].

Examenul ar trebui să se concentreze pe stadializarea Tanner pentru părul pubian la ambele sexe și pe dezvoltarea sânilor la fete și a testiculelor la băieți. Absența dezvoltării sânilor sau

testiculelor cu semne de adrenație poate semnala disgeneza gonadală sau deficit de gonadotropină [175]. În cohorta de fete, activitatea bolii reumatice și relația ei cu ciclurile menstruale este o zonă de investigație care merită studiu continuu.

AJI a fost asociată cu o întârziere a menarhei. Timpul până la menarhe este de 1 până la 2 ani la pacienții cu AJI comparativ cu populația generală. Utilizarea corticosteroizilor, subtipul AJI, durata bolii, dar și severitatea pot fi considerați ca posibili factori care contribuie la întârziere. Este imperativ să se determine dacă terapiile biologice și urmărirea remisiunii medicamentos-induse modifică momentul menarhei la pacienții cu AJI; cu toate acestea, asemenea investigații nu au fost încă întreprinse [11]. Neregulile menstruale, dar cu valori ale estrogenilor în normă, pot apărea dintr-o varietate de cauze legate de disfuncția ovariană sau suprarenală [175].

Date similare studiului cu privire la patologia ciclului menstrual la pacientele de sex feminin au fost raportate în literatură. De exemplu, studiul realizat de Zernyuk et al. raportează asocierea AJI cu tulburările de reproducere sub formă de disfuncție menstruală în 62,5% din cazuri. Prin urmare, menstruația excesivă, cu cicluri menstruale regulate, a apărut mai frecvent și a fost observată la 40,9% dintre paciente [25].

Utilizarea corticosteroizilor pare să joace un rol în întârzierea pubertară. Corticosteroizii modifică axa hormonului de eliberare a gonadotropinei-gonadotropină-gonadic, rezultând disfuncția gonadală în aval, probabil, din cauza citokinelor inflamatorii circulante precum interleukina-1, interleukina-6 și factorul de necroză tumorală-alfa, care influențează IGF-1. Chiar și după oprirea corticosteroizilor, debutul pubertății rămâne întârziat la pacienții cu AJI. Această întârziere poate fi doza dependentă și cumulativă pe parcursul utilizării corticosteroizilor [11].

Lăsând deoparte medicamentele, menarha întârziată și întreruperea ciclurilor stabilite, cum ar fi pubertatea, este efectul în aval al inflamației pe axa GGG, scăderea funcției hipofizare, provocând niveluri inadecvate de progesteron. Menarha întârziată este asociată cu o densitate osoasă scăzută și o creștere a bolilor cardiovasculare, amplificând riscul existent la pacienții cu boli reumatismale [11].

Contrar datelor din studiul nostru, rezultatele publicate de către Lanati et al. concluzionează faptul că există un rol critic pentru durata bolii în determinarea unui debut pubertar regulat [126]. Similar, datele din studiul publicat de Zernyuk, prezintă că vârsta medie la debutul AJI la fetele cu menstruație excesivă a fost observată în perioada prepubertară ($8,6 \pm 6,5$ ani). Cu toate acestea, menstruația cea mai excesivă a fost asociată cu durata bolii de până la șase ani (în 58,3% din cazuri) [25].

În concluzie, managementul tulburărilor pubertare la tânărul cu afecțiuni cronice trebuie să fie în strânsă colaborare cu numeroșii clinicieni care gestionează afecțiunea primară, adolescentul și familia [122]. Efectele pubertății întârziate nu sunt doar întârzierea maturizării sexuale, ci și reducerea asociată a masei osoase maxime, crescând posibilitatea fragilității osoase actuale sau viitoare. Pentru o populație deja expusă riscului de întârziere a creșterii din cauza corticosteroizilor, mai departe creșterea osoasă afectată din pubertate întârziată poate contribui la statura mică și merită tratament. Depresia, comportamentul de opoziție, plângerile psihosomatice, schimbarea performanței școlare, bullying-ul și imaturitatea socială generală pot avea rădăcini în întârzierea pubertară, pe lângă stima de sine scăzută [11].

Un diagnostic specific poate fi posibil în urma evaluării inițiale, dar direcționarea către un endocrinolog pediatru este adesea necesară pentru teste de diagnostic mai specifice și management general [175]. Dovezile experimentale confirmă că citokinele inflamatorii pot avea un efect direct asupra axei gonadale hipotalamo-hipofizare și asupra modelării osoase în timpul creșterii [122].

Deoarece producția de hormoni sexuali este reglată într-o manieră specifică sexului, asocierile dintre hormoni, hipotalamus și hipofiză se recomandă a fi analizate separat la băieți și la fete [129].

Modificările hormonale au fost asociate cu acutizări ale bolii și/sau activitate crescută a AJI. Conform datelor din studiul nostru, nu doar evaluarea hormonilor axei H-H-G este importantă, dar totodată și interpretarea lor corectă în bază de percentile de vârstă și sex.

Intervalele de referință sunt un instrument esențial pentru evaluarea rezultatelor pacienților individualizat, astfel să fie optimizat procesul de luare a deciziilor clinice. Intervalele de referință continue sunt o metodă superioară pentru determinarea intervalelor în care valorile variază în funcție de vârstă. Intervalele continue evită problemele cu partițiile de vârstă arbitrară, diferențele mari între grupele de vârstă și lipsa datelor [134].

Dezvoltarea bolilor reumatice/autoimune la pacienții cu disfuncție testiculară severă sugerează că o astfel de funcție anormală a testiculelor predispune indivizii la dezvoltarea bolilor reumatice. Testosteronul are efecte antiinflamatorii prin suprimarea atât a sistemului imunitar celular, cât și a celui umoral. S-a demonstrat că deficitul de testosteron crește markerii inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă, factorul de necroză tumorală și interleukina-6. Astfel, nivelurile mai ridicate de testosteron pot exercita un rol protector împotriva bolilor reumatismale. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe studii pentru a determina mecanismele exacte prin care hipogonadismul este interconectat cu AJI [123].

Interesul pentru SHBG a crescut în ultimii ani din cauza asocierii sale inverse cu obezitatea și rezistența la insulină și pentru că multe studii au legat nivelurile circulante mai scăzute de SHBG cu sindromul metabolic, diabetul de tip 2, boala ficatului gras nealcoolice, sindromul ovarului polichistic și pubertatea timpurie. Analiza literaturii din domeniul pediatic prezintă dovezi că nivelurile scăzute de SH-BG sunt un indicator al insulinorezistenței, iar SH-BG poate fi un biomarker ușor de măsurat și util clinic pentru identificarea precoce a copiilor care sunt destinați să dezvolte boli cronice legate de obezitate. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege modul în care SH-BG este reglementat la copii. Mai mult, sunt necesare studii cu privire la rasă și etnie pentru a stabili intervalele de referință SH-BG pentru copii și adolescenți. În cele din urmă, dacă SH-BG este doar un biomarker sau mai degrabă participă activ la patogeneza bolii metabolice, rămâne de elucidat [135].

Asemănător studiului nostru sunt și datele cercetării realizate de către Ferreira et al. pe un lot de 28 de pacienți post-pubertari cu AJI și 28 de martori sănătoși, similar după vârstă. Funcția ovariană completă a fost evaluată în timpul fazei foliculare timpurii a ciclului menstrual - o valoare medie a hormonului antimullerian (AMH) mai scăzută [2,65(0,47–9,08) vs. 4,83(0,74–17,24) ng/mL, $p = 0,029$] cu un LH mai mare [8,44] \pm 4,14 vs. 6,03 \pm 2,80 UI/L, $p=0,014$] și nivelurile de estradiol [52,3(25,8–227,4) vs. 38,9(26,2–133,6) pg/mL, $p=0,008$] au fost observate în AJI comparativ cu grupul de control. O analiză statistică a pacienților cu AJI a arătat că nu sunt diferențe semnificative ($p>0,05$) pentru vârstă la evaluare, durata bolii, numărul de articulații active/limitate, VSH, PCR, pacient/medic EGB, JADAS 71, DAS 28, CHAQ, dozele cumulative de glucocorticoizi și metotrexat în corelație cu nivelurile de AMH, FSH sau estradiol [130].

În baza datelor studiului propriu, intercalând rolurile axei gonadale și axei hipotalamo-hipofizare-GH-IGF10, observăm că acesta este în conformitate cu studii similare din literatură. Astfel, Kraemer reiterează că, deși influența hormonală specifică trebuie luată în considerare în contextul întregului sistem endocrin și al relației sale cu alte sisteme fiziologice, trei hormoni cheie sunt considerați „giganții anabolici” în creșterea și repararea celulară: testosteronul, superfamilia hormonilor de creștere și superfamilia factorului de creștere al insulinei (IGF₁) [128].

Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina mecanismele exacte prin care hipogonadismul este legat de AJI și efectele pe termen lung ale substituției cu testosteron asupra prognosticului acestor pacienți [123].

Screeningul prin evaluarea nivelurilor de PRL este sugerat la copiii și adolescentele cu statură mică și/sau obezitate, deoarece acestea prezintă un risc mai mare. Hiperprolactinemia, cu o prevalență de 0,4% până la 5%, este considerată o endocrinopatie frecventă, deși rară în copilărie.

PRL este unul dintre principalii hormoni hipofizari care este secretat de glanda pituitară și joacă un rol important în funcțiile de reproducere [143].

Totodată, PRL este un hormon neuroendocrin care poate provoca inflamația. Aceasta exercită o mare influență în modularea sistemului imunitar, inhibând în principal selecția negativă a limfocitelor B autoreactive și a fost asociată cu patogeneza mai multor tulburări autoimune [139, 141].

Identificarea direcționată a hiperprolactinemiei este de o importanță semnificativă pentru managementul și urmărirea adecvată [184]. Deși nivelul de prolactină oferă indicii majore în luarea unei decizii, clinicienii ar trebui să ia în considerare capcanele care maschează incorect o stare fiziologică, cum ar fi macroprolactinemia [143].

Impactul acestei disfuncții a axei hipotalamo-hipofizare-gonadale asupra fertilității viitoare a acestor pacienți trebuie evaluat în studii prospective.

Screeningul comorbidităților tiroidiene la pacienții cu AJI

Îmbunătățirea înțelegerii noastre a comorbidității asociate AJI este importantă pentru consilierea pacientului și strategia de tratament, în special pe măsură ce pacienții cu AJI devin mai autonomi în comportamentul lor [90].

Testele funcției tiroidiene trebuie incluse în evaluarea clinică a pacienților cu PR. Evaluarea stării funcționale tiroidiene trebuie făcută în timpul screeningului la pacienții cu PR [148]. Acest lucru va detecta mai devreme tulburările tiroidiene, cu inițierea timpurie a tratamentului și, eventual, un prognostic mai bun [162].

Deoarece boala tiroidiană este frecventă și poate prezenta simptome nespecifice, testele funcționale tiroidiene sunt una dintre cele mai solicitate investigații de laborator [156, 160].

Conform unei meta-analize efectuată de către Liu et al. s-a demonstrat că pacienții cu artrită au o prevalență mai mare a disfuncției tiroidiene, în special a hipotiroidismului. Autorii concluzionează că este rezonabil să se promoveze testarea biochimică de rutină a funcției tiroidiene la pacienții luați la evidență cu artrită, indiferent de prezența sau absența manifestărilor clinice suspecte evidente și invers. Descoperirile acestora sugerează că reumatologii ar trebui să analizeze pacienții cu artrită pentru funcția tiroidiană și să se adreseze endocrinologilor pentru a determina strategii eficiente pentru prevenirea și tratarea disfuncției tiroidiene [151].

Frecvența disfuncției tiroidiene la copiii cu afecțiuni cronice este subestimată, în principal din cauza interpretării greșite a rezultatelor, valorile nefiind ajustate în funcție de vârstă și sex. Pe de altă parte, utilizarea intervalului de referință adecvat bazat pe percentile ar putea reduce rata de supradiagnostic, prevenind astfel terapiile inutile. În plus, la copiii cu afecțiuni cronice, intervalele

de referință specifice vârstei și sexului ar trebui utilizate pentru a interpreta testele funcției tiroidiene pentru a evita supradiagnosticarea și subdiagnosticarea disfuncției tiroidiene la toți indivizii și în principal în grupurile de risc, de exemplu pacienții cu AJI.

Factorii de influență, cum ar fi IMC și pubertatea, trebuie luați în considerare atunci când se utilizează măsurători ale TSH-ului și ale HT în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea bolilor tiroidiene [155].

Stabilirea intervalului normal de referință, în special pentru TSH seric, este critică în diagnosticarea cu acuratețe a disfuncției tiroidiene subclinice. În cele din urmă, rezultatele noastre demonstrează că hormonii de stimulare a tiroidei, precum și interpretarea hormonilor tiroidieni periferici conform metodei percentilei, este extrem de importantă pentru clinicieni și deciziile lor pentru fiecare pacient în parte. Astfel, demonstrăm cât de importantă este utilizarea intervalelor de referință specifice vârstei și sexului la copii și adolescenți. Acestea sunt o condiție indispensabilă pentru a interpreta corect funcția tiroidiană individuală [177–179]

Intervalele de referință pentru tirotropina serică (TSH), tiroxina liberă (fT4) și triiodotironina liberă (fT3) stabilite fără a lua în considerare diferențele bazate pe vârstă și sex sunt utilizate în prezent pentru a evalua funcția tiroidiană [146].

Conform datelor din literatura de specialitate cu privire la asocierea dintre AJI și tiroidita autoimună, există o preponderență feminină puternică, cu un raport fete-băieți (F/B) care variază între 2:1 și 9,7:1. Această predominanță feminină este mai puțin pronunțată la copiii prepubertari (raportul F/B: 1,6), sugerând faptul că hormonii sexuali ar putea influența dezvoltarea tiroiditei autoimune [161].

De menționat este faptul că studiul realizat de către van Straalen et al (2023) în baza registrului Pharmachild este primul studiu care raportează variabile predictoare independente pentru tiroidita autoimună simptomatică în AJI. Pacienții de sex feminin ANA pozitivi, cu AJI cu antecedente familiale pozitive de afecțiune tiroidiană, prezintă un risc crescut de a dezvolta tiroidita autoimună și, prin urmare, ar putea beneficia de screeningul serologic anual [165].

Asemănător studiului nostru [181] în datele din literatură regăsim faptul că atât stadiul, cât și viteza dezvoltării pubertare sunt legate de fluctuațiile hormonilor tiroidieni. În plus, fluctuațiile hormonilor tiroidieni ar putea reprezenta activitățile crescute ale glandei tiroide care se pregătește pentru dezvoltarea pubertară sau un rezultat al fluctuațiilor altor factori, inclusiv al hormonului de creștere, al factorului IGF1 și nivelurile bazale ale LH [154].

Similar studiului nostru, în literatură se regăsesc date dintre asocierea IMC cu parametrii tiroidieni, astfel studiul realizat de către Surup et al (2021), prezintă că IMC-SDS este asociat pozitiv cu TSH-SDS ($\beta = 0,081$, $p < 0,001$); efectul a fost mai pronunțat la subiecții supraponderali

($\beta = 0,142$, $p < 0,01$) și nesemnificativ negativ la subiecții subponderali ($\beta = -0,047$, $p > 0,05$). BMI-SDS a fost asociat pozitiv cu fT_3 -SDS ($\beta = 0,066$, $p < 0,001$) și asociat negativ cu fT_4 -SDS ($\beta = -0,135$, $p < 0,001$), cu efectul nesemnificativ mai puțin negativ la copiii supraponderali ($\beta = -0,055$), $p > 0,05$) [155].

Un alt studiu realizat în China de Est indică faptul că modificările în înălțime, greutate, IMC și suprafață corporală au fost legate pozitiv de creșterea volumului tiroidian estimat, ceea ce a fost în concordanță cu rezultatele obținute la copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 10 ani. În mod similar, corelații pozitive între volumului tiroidian estimat și înălțime sau greutate au fost, de asemenea, raportate la copiii brazilieni cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani și la copiii suedezi cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani [167].

La adulți, există studii care corelează funcția tiroidiană cu scorul DAS de monitorizare a artritei reumatoide. Astfel, studiul publicat de Zohaib et al. (2022) prezintă că la pacienții cu artrită reumatoidă, prezența hipotiroidismului complică evoluția bolii fiind asociată cu un răspuns inițial slab la tratament. S-a observat că pacienții cu artrită reumatoidă cu hipotiroidism au o evoluție agresivă a bolii. Potrivit studiului, 95% dintre pacienții cu artrită reumatoidă cu disfuncție tiroidiană au avut o activitate mare a bolii, comparativ cu doar 37% dintre pacienții fără disfuncție tiroidiană. Datorită acestor constatări, screening-ul disfuncției tiroidiene este recomandat la începutul tratamentului și apoi anual [150, 162].

Conform studiului realizat de către He et al. (2023) pe un eșantion de 314 pacienți cu artrită reumatoidă, se propune utilizarea nivelului TSH-ului atât pentru a evalua funcția tiroidiană, dar și ca test auxiliar pentru a evalua severitatea bolii la pacienții cu artrită reumatoidă. Acest parametru de evaluare poate fi luat în considerare pentru a determina prognosticul clinic la pacienții cu artrită reumatoidă [84].

Prin asigurarea unor standarde optime de îngrijire, toți copiii cu AJI ar avea dreptul la acces echitabil la cea mai înaltă calitate a îngrijirii clinice, bazate pe dovezile actuale și furnizate de echipe multidisciplinare cu resurse adecvate și cu experiență.

Rezultatele obținute în acest studiu au aplicabilitate practică și pot îmbunătăți algoritmul de diagnostic prompt. Conform algoritmului pot fi ameliorate răspunsul și rezultatele la tratament, astfel încât să se asigure accesul în timp util la îngrijiri de calitate.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Procesele inflamatorii autoimune din AJI s-a reflectat asupra axei hipotalamo-hipofizaro-GH/IGF la copii prin constatarea incidenței retardului de creștere în proporție de 15,46% din cazuri (95% ÎI: 8,26%, 22,65%), stări de subnutriție în 20,62% din cazuri (95% ÎI: 12,56%, 28,66%), iar supraponderabilitate în proporție de 9,28% cazuri. În funcție de vârstă, am constatat valoarea medie mai mică a DS pentru talie la copii prepubertari, iar la copii în perioada de pubertate sunt mai afectate valoare DS pentru greutate și IMC. În funcție de sexe, am evidențiat afectarea creșterii mai pronunțată la băieți decât la fete pentru talie, greutate și IMC. În funcție de stadiile de dezvoltare după Tanner s-au constatat diferențe semnificate pentru patternul de creștere. Am constatat afectarea velocimetriei creșterii la acei copii cu debutul bolii <3 ani ($p < 0,05$ la 6, 12 și 18 luni), cu o durată îndelungată a bolii ($p < 0,05$ la înrolarea în studiu), cu debut sistemic al AJI ($p < 0,01$ față de debut poliarticular seronegativ, și $p < 0,001$ față de oligoartrită) și, respectiv, o activitate proinflamatorie elevată ($p < 0,01$ pentru scorul DAS28). Totodată, constatăm o ameliorare a creșterii către 18 luni de la monitorizare, ceea ce indică un bun control al bolii care permite procesului de creștere de a recupera din diferență ($p < 0,05$).

2. Afectarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 a relevat abnormalități specifice rezistenței periferice – valori serice scăzute de IGF1 (41,24 % cazuri) și valori crescute ale IGF-BP3 (43,30% cazuri), statistic am constatat o corelație intens pozitivă între aceste 2 variabile ($r = 0,84$). Date de implicare autoimună la nivel hipofizar copiii cu AJI nu prezintă. Screeningul activ al dereglărilor de creștere prin evaluarea serică a IGF1 și IGF-BP3 pot contribui la depistarea din timp a afectării axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 și permite optimizarea managementului terapeutic.

3. Procesele inflamatorii autoimune din AJI asupra axei hipotalamo-hipofizaro-gonadale la copii a fost constată clinic prin debut tardiv al pubertății (24,44 % cazuri), evoluție lent progresivă (26,67 % cazuri) sau pubertate stagnată (8,89 % cazuri). Pe sexe, s-a constatat la băieți mai frecvent debutul tardiv al pubertății față de grupul fetelor. 6 din 10 fete cu AJI au raportat cel puțin o dereglare a ciclului menstrual și o disfuncție a menstruației. Evaluarea pubertară în dinamică la 6, 12 și 18 luni, denotă diferențe persistente între sexe, însă cu o dinamică pozitivă a stadiului Tanner la băieți. Astfel, se reduce din diferența mediilor scorurilor cu semnificație statistică de $p < 0,001$ la 6 luni și 12 luni, iar la 18 luni cu valoarea $p < 0,01$. În funcție de distribuția după sexe și forma de debut a bolii, băieții au demonstrat un scor mai mic comparativ cu fetele doar în subtipul de debut al bolii oligoarticular ($p < 0,05$) și cel poliarticular seronegativ ($p < 0,05$). Evaluarea clinică a pubarhei și adrenarhei și scorul obținut pentru evaluarea stadiului Tanner corelează puternic direct

proporțional cu vârsta, vârsta la debutul bolii, durata de evoluție a bolii și indicii antropometrici, iar o corelație invers proporțională a fost constatată cu EGBP și EGBM.

4. Afectarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale s-a manifestat sub formă de valori serice ale testosteronului compromise la băieți, iar nivelul secretat de SH-BG este redus la 11,5% din fete și la 10,5 % dintre băieți. Indicii de activitate ai AJI (VSH și PCR), precum și scorurile de activitate a bolii (DAS28 și JADAS71) corelează invers proporțional cu analizele hormonilor tropi hipofizari și periferici gonadali doar în grupul de evaluare a băieților. În 9,28% din cazuri au fost identificate stări de hiperprolactinemie asimptomatice. În funcție de subtipul de debut al AJI, stările de hiperprolactinemie sunt predominante în formele de AJI sistemic. În funcție de vârsta la debutul bolii, valoarea serică medie a prolactinei a fost constatată cea mai mare la acei subiecți cu debutul bolii de până la 3 ani ($p=0,002$), ulterior la cei cu debutul între 3 și 10 ani ($p=0,04$). Hiperprolactinemia corelează cu durata bolii cu diferențe după sexe.

5. Procesele inflamatorii autoimune din AJI asupra axei hipotalamo-hipofizaro-tiroidiene la copii s-a manifestat clinic prin eritem palmar, hipertranspirație, dereglări de termogeneză, palpitații. Tabloul clinic probabil de disfuncție tiroidiană nu diferă de vârstă, sex, forma de debut a bolii, opțiunea de tratament sau răspunsul pacientului. La examinare ultrasonografică au fost identificate modificări structurale ale tiroidei. În 13,40% din cazuri a fost înregistrată cel puțin o modificare structurală ecografică, iar în 11,34% din cazuri s-au observat 2 și mai multe modificări structurale.

6. La copii cu AJI, prin evaluarea testelor funcționale tiroidiene, am relevat hipotiroidism subclinic în 15,38% din cazuri la copiii prepubertari și în proporție de 6,66% la copiii pubertari. Concentrațiile serice de hormoni tiroidieni și TSH variază semnificativ între indivizi, iar aplicarea intervalelor de referință specifice vârstei și sexului (per% sau SD) pentru testele funcționale tiroidiene este indispensabilă. Am demonstrat că există o corelație puternic semnificativă, direct dependentă, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale testelor funcționale tiroidiene (TSH: $r=0,936$; fT_4 : $r=0,955$; fT_3 : $r=0,752$) și a volumului estimat al glandei tiroide ($r=0,446$). În raport cu caracteristicile AJI am identificat o corelație semnificativă, invers proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH și categoriile de vârstă, vârsta la înrolare în cercetare și durata bolii. De asemenea, s-a demonstrat o corelație moderat semnificativă, indirect proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH și indicatorii antropometrici – masa, talia, precum și IMC la înrolare în cercetare. De menționat este și corelația puternică direct proporțională între valorile categoriale (per%) ale TSH și hormonii tiroidieni cu indicele de activitate a bolii DAS 28 ($r=0,936$ între TSH per% și DAS 28; $r=0,955$ între fT_4 per% și DAS 28 și, respectiv $r=0,752$ între fT_4 per% și DAS 28).

Recomandări practice:

1. A se aplica algoritmul elaborat în baza studiului dat pentru screeningul activ al complicațiilor și al comorbidităților endocrine la pacienții cu AJI în vederea îmbunătățirii diagnosticului, ameliorarea răspunsului și rezultatelor la tratament, astfel asigurând accesul în timp util la îngrijiri de calitate.

2. La nivelul medicinei primare:

- A se evalua indicii antropometrici, cei ai statutului nutrițional și dezvoltarea pubertară, sistematic la fiecare 6 luni la copiii cu AJI.
- La identificarea dereglărilor de creștere și/sau pubertate, pacienții cu AJI să fie direcționați către medicul specialist (reumatolog-pediatru, endocrinolog-pediatru) în vederea confirmării sau infirmării complicației maladiei de bază.

3. La nivelul medicinei specializate:

- A se evalua profilurile hormonale (axele hipotalamo-hipofizaro-periferice) conform vârstei și sexului pacientului.
- A se interpreta rezultatele testelor de laborator solicitate conform valorilor de referință în bază de percentile sau deviații standard corespunzătoare vârstei și sexului pacientului.

4. La nivel de cercetare, a se continua studiul patologiilor autoimune cu cercetări la nivel molecular genetic, în vederea identificării factorilor de risc de dezvoltare a complicațiilor pe termen lung în funcție de predispoziția genetică și activitatea proinflamatorie declanșată în artrita juvenilă idiopatică

BIBLIOGRAFIE

1. Tronconi, E., Miniaci, A., Pession, A.: The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis. *Ital J Pediatr.* 43, (2017). DOI: 10.1186/s13052-017-0373-9
2. Revenco N. *Reumatologie pediatrica - Ghid pentru rezidenti*. Chişinău: Tipografia "Reclama", 2018, 276 p. ISBN 978-9975-58-147-9.
3. Slamang, W., Scott, C., Foster, H. A narrative review of the management of juvenile idiopathic arthritis. In: *Paediatric Task Force. Global Musculoskeletal Health*. 2022. 113p.
4. Alsulami, R.A., Alsulami, A.O., Muzaffer, M.A. Growth Pattern in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2017; 07, pp. 80–95. DOI: 10.4236/ojra.2017.71007
5. Simon, T.A., Harikrishnan, G.P., Kawabata, H., Singhal, S., Brunner, H.I., Lovell, D.J.: Prevalence of co-existing autoimmune disease in juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study. *Pediatric Rheumatology*.2020; 18. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00426-9>
6. Rakesh M., Sumantra S., Niloy K., Swati C., Avijit H., Tapas S. et al. Growth of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian Pediatr.* 2014; 51, pp.199–202
7. Revenco N., Eremciuc R. Height velocity and pubertar development in patients with juvenile idiopathic arthritis. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chişinău-Sibiu „Managementul interdisciplinar al copilului”, ediția a V-a*. Chişinău, Republica Moldova, 2022; pp.24-31. ISBN 978-9975-58-274-2
8. Cirillo, F., Lazzeroni, P., Sartori, C., Street, M.E. Inflammatory diseases and growth: Effects on the GH–IGF axis and on growth plate. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(9); 19 p. DOI: 10.3390/ijms18091878
9. Guzman J., Kerr T., Ward L.M., Ma J., Oen K., Rosenberg A.M., et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the ReACCh-Out cohort. In: *Pediatric Rheumatology*. 2017; 15. DOI: 10.1186/s12969-017-0196-7
10. Kimura Y., Grevich S., Beukelman T., Morgan E., Nigrovic P.A., Mieszkalski K., et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. In: *Pediatric Rheumatology*. 2017; 15. DOI: 10.1186/s12969-017-0157-1
11. Weisman H.M., Kimura Y., Schanberg L.E. *Pediatric Rheumatology, Comes of age: part 2. Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2022. 812p. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(21\)01150-9](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)01150-9)
12. MacRae, V.E., Farquharson, C., Ahmed, S.F. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. In: *Rheumatology*. 2006; 45(1); pp.11-19. DOI: 10.1093/rheumatology/kei091
13. Wong S.C., Dobie R., Altowati M.A., Werther G.A., Farquharson C., Ahmed S.F. Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. In: *Endocrine Reviews*. 2016; 37(1); pp.62-110. DOI: 10.1210/er.2015-1026

14. Klein A., Horneff G. Long-term experience with biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Investig (Lond)*. 2013; 3, pp.493–504. <https://doi.org/10.4155/cli.13.28>
15. Raab A., Kallinich T., Huscher D., Foeldvari I., Weller-Heinemann F., Dressler F., et al. Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate- data of the German BIKER registry. In: *Pediatric Rheumatology*. 19, (2021). <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00522-4>
16. Sederquist B., Fernandez-Vojvodich P., Zaman F., Säwendahl L. Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol*. 53, (2014). <https://doi.org/10.1530/JME-14-0006>
17. Murray P.G., Clayton P.E. Disorders of Growth Hormone in Childhood. In: *NCBI Bookshelf*. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext. MDTText.com, Inc. 2022; 57 p.
18. d'Angelo D.M., Di Donato G., Breda L., Chiarelli F.: Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Pediatric Rheumatology*. 2021; 19:28. DOI: 10.1186/s12969-021-00521-5
19. Umławska W., Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of Medical Science*. 2010; 6(1); pp.19-23. DOI: 10.5114/aoms.2010.13501
20. Van Hemelrijck M., Shanmugalingam T., Bosco C., Wulaningsih W., Rohrmann S. The association between circulating IGF1, IGFBP3, and calcium: Results from NHANES III. In: *Endocr Connect*. 2015; 4, pp.187–195. <https://doi.org/10.1530/EC-15-0039>
21. Wong S.C., MacRae V.E., Gracie J.A., McInnes I.B., Galea P., Gardner-Medwin J., et al. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: Effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. In: *Growth Hormone and IGF Research*. 2008; 18; pp. 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.01.006>
22. Wit J.M., Joustra S.D., Losekoot M., Van Duyvenvoorde H.A., De Bruin C. Differential diagnosis of the short IGF-I-deficient child with apparently normal growth hormone secretion. In: *Horm Res Paediatr*; 2021; 94: 81-104. DOI: 10.1159/000516407
23. Jee Y.H., Baron J. The biology of stature. *Journal of Pediatrics*. 173, 32–38 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.068>
24. Raivio T., Miettinen P.J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. In: *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019; 33(3). 14p. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101316
25. Zernyuk A.D., Cutusheva G.F., Kostik M.M., Masalova V. V. Analysis of Menstrual Dysfunction in Girls Suffering from Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *International Journal of BioMedicine*. 2013; 3, pp.274–278.
26. Gharahdaghi N., Phillips B.E., Szewczyk N.J., Smith K., Wilkinson D.J., Atherton P.J. Links Between Testosterone, Oestrogen, and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis and Resistance Exercise Muscle Adaptations. In: *Frontiers in Physiology*. 2021; 11; 12p. DOI: 10.3389/fphys.2020.621226

27. Zhao Y., Celvin B., Denis M.C., Karagianni N., Aulin C., Zaman F., Sävendahl L. TNF overexpression and dexamethasone treatment impair chondrogenesis and bone growth in an additive manner. *Sci Rep.* 2022; 12, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22734-8>
28. Świdrowska J., Zygmunt A., Biernacka-Zielińska M., Stańczyk J., Smolewska E. Influence of biologic therapy on growth in children with chronic inflammatory connective tissue diseases. *Reumatologia.* 2015. 53, 14–20. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.50552>
29. Caron M.M.J., van Rietbergen B., Castermans T.M.R., Haartmans M.J.J., van Rhijn L.W., Welting T.J.M., et al. Evaluation of impaired growth plate development of long bones in skeletally immature mice by antirheumatic agents. *Journal of Orthopaedic Research.* 2021. 39, 553–564. <https://doi.org/10.1002/jor.24819>
30. David H., Aupiais C., Louveau B., Quartier P., Jacqz-Aigrain E., Carel J.C., Simon D. Growth outcomes after GH therapy of patients given long-term corticosteroids for juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2017. 102, 4578–4587. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01455>
31. Wass J., Arlt W., Semple R., Shaw J., Johnston D. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, Third edition. Oxford University Press. 2022. DOI: 10.1093/med/9780198802327.001.0001
32. De Luca R., Davis P.J., Lin H.Y., Gionfra F., Percario Z.A., Affabris E., et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. In: *Frontiers in Cell and Developmental Biology* . 2021; 8; 9p. DOI: 10.3389/fcell.2020.614030
33. Duncan Bassett J.H., Williams G.R.: Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. In: *Endocrine Reviews.* 2016: 37(2); pp.135-187. 10.1210/er.2015-1106
34. Shen B., Shi S., Cui H., Li Y., Chen H., Jin H., et al. A Study Protocol for the Management of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Based on ePROs. *Front Pediatr.* 2022; 10; 7p. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.905182>
35. Petty R.E., Sothwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. In: *J Rheumatol.* 2004: 31, 390–392.
36. Revenco N., Rotaru N., Mazur-Nicorici L., Matraguna N., Cojocaru S., Bichir-Thoreac L., Romanciuc L., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. *Reumatologie pediatrica.* Chişinău: Tipografia ”Reclama”; 2018, pp. 61-83 p. ISBN 978-9975-58-147-9.
37. Revenco, N., Moroşanu, D., Groppa, L., Mazur, M., et al. *Protocol Clinic Naţional "Artrita juvenilă idiopatică..* MS RM. 2016
38. Petty R. E., Laxer R.M., Wedderburn L.R. Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Basic Concepts. In: *Textbook of pediatric rheumatology.* 2021; pp. 209–215
39. Chausset A., Lambert C., Belot A., Merlin E., Cannizzaro E., Kone-Paut I., et al. Individual and environmental determinants associated with longer times to access pediatric rheumatology centers for patients with juvenile idiopathic arthritis, a JIR cohort study. *Pediatric Rheumatology.* 2023; 21. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00809-8>
40. Al-Mayouf S.M., Al Mutairi M., Bouayed K., Habjoka S., Hadeif D., Lotfy H.M., et al. Epidemiology and demographics of juvenile idiopathic arthritis in Africa and Middle East. In: *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19(1); 30 p. DOI: 10.1186/s12969-021-00650-x.

41. Hou, X., Qu, H., Zhang, S., Qi, X., Hakonarson, H., Xia, Q., Li, J.: The Multi-Omics Architecture of Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Cells*. 2020; 9(10); 21p. DOI: 10.3390/cells9102301
42. Aggarwal A., Scott C. Global Issues in Pediatric Rheumatology. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2021; pp. 151–159. ISBN: 978-0-323-636520
43. Marzetti V., Breda L., Miulli E., Filippetti F., Mancini C., Chiarelli F., Altobelli E. Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: A population-based study. *Ann Ig*. 2017; 29, 281–292. <https://doi.org/10.7416/ai.2017.2152>
44. Räsänen, L., Viljakainen H., Sarkkola, C., Kolho, K.-L.erinatal risk factors for pediatric onset type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, juvenile idiopathic arthritis, and inflammatory bowel diseases. In: *Eur J Pediatr*. 2021; 180, 2115–2123. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03987-3>
45. Nossent J.C., Kely E., Keen H., Preen D., Inderjeeth C. Systemic juvenile idiopathic arthritis: frequency and long-term outcome in Western Australia. In: *Rheumatol Int*. 2023; 43, 1357–1362. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05318-1>
46. Sur L.M., Gaga R., Duca E., Sur G., Lupan I., Sur D., et al. Different chronic disorders that fall within the term juvenile idiopathic arthritis. In: *Life*. 2021; 11(5); 9p. DOI: 10.3390/life11050398
47. Okamoto N., Yokota S., Takei S., Okura Y., Kubota T., Shimizu M., et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. In: *Mod Rheumatol*. 2019; 29, 41–59. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1514724>
48. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W., Burgos-Vargas R., Cuttica R., et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. In: *Journal of Rheumatology*. 2019; 46, 190–197. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
49. Weisman M.H., Kimura Y., Schanberg L.E: *Pediatric Rheumatology, Comes of age: part I. Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2021. 455p. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(21\)01120-0](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)01120-0)
50. Zaripova L.N., Midgley A., Christmas S.E., Beresford M.W., Baildam E.M., Oldershaw R.A. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. In: *Pediatric Rheumatology*. 2021; 19:135; 14 p. DOI: 10.1186/s12969-021-00629-8
51. Nigrovic P.A., Colbert R.A., Holers V.M., Ozen S., Ruperto N., Thompson S.D., et al. Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. In: *Nature Review Rheumatology*. 2021; 17(5): 257-269. DOI: 10.1038/s41584-021-00590-6
52. Chen K., Zeng H., Togizbayev G., Martini A., Zeng H. New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. In: *International journal of rheumatic diseases*. 2023; 26(10) 1889-1892. DOI: 10.1111/1756-185X.14813
53. Wu C.Y., Yang H.Y., Luo S.F., Huang J.L., Lai J.H. Vitamin D Supplementation in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Nutrients*. 2022; 14(8); 17p. DOI: 10.3390/nu14081538
54. Yan, X., Tang, W., Zhang, Z., Zhang, Y., Luo, C., Tang, X. Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Response Differs by Disease Duration at Medication Initiation and by Phenotype of Disease. In: *Front Pediatr*. 2021; 9; 7p. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.735846>

55. La Bella S., Rinaldi M., Di Ludovico A., Di Donato G., Di Donato G., Salpietro V. et al. Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(3): 18p. DOI: 10.3390/ijms24031846
56. Choida V., Hall-Craggs M., Jebson B.R., Fisher C., Leandro M., Wedderburn L.R., et al. Biomarkers of Response to Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 11: 14p. DOI: 10.3389/fphar.2020.635823
57. Machado S.H., Xavier R.M., Lora P.S., Gonçalves L.M.K., Trindade L.R., Marostica P.J.C. Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis. In: *J Pediatr J*. 2020; 96, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.015>
58. Consolaro A., Giancane G., Ravelli A. Clinical Outcome Measures in Pediatric Rheumatic Diseases. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2021; pp. 83–90. ISBN: 978-0-323-636520.
59. Consolaro A., Bracciolini G., Ruperto N., Pistorio A., Magni-Manzoni S., Malattia C., et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. In: *Arthritis Rheum*. 2012; 64, 2366–2374. <https://doi.org/10.1002/art.34373>
60. Schoemaker C.G., Swart J.F., Wulfraat N.M. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: What is the optimal target definition to reach all goals? In: *Pediatric Rheumatology*. 2020; 18:34. DOI: 10.1186/s12969-020-00428-7
61. Miyamae T., Inoue E., Tanaka E., Kawabe T., Ikari K., Harigai M. Association of disease activity using SDAI and DAS28, but not JADAS-27, with subsequent changes in physical function in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *Mod Rheumatol*. 2023; 33, 588–593. <https://doi.org/10.1093/mr/roac063>
62. Shoop-Worrall S.J.W., Verstappen S.M.M., McDonagh J.E., Baildam E., Chieng A., Davidson J., et al. Long-Term Outcomes Following Achievement of Clinically Inactive Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Importance of Definition. In: *Arthritis and Rheumatology*. 2018; 70, 1519–1529. <https://doi.org/10.1002/art.40519>
63. Ravelli A., Consolaro A., Horneff G., Laxer R.M., Lovell D.J., Wulfraat N.M., et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. In: *Ann Rheum Dis*. 2018; 77, 819–828. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213030>
64. Çakan M., Nuray A.A., Serife G.K., Ayse T. The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. In: *North Clin Istanbul*. 2020; 7(2): 118-123. DOI: 10.14744/nci.2019.57873
65. Grammatikopoulou M.G., Gkiouras K., Syrmou V., Vassilakou T., Simopoulou T., Katsiari C.G., et al. Nutritional Aspects of Juvenile Idiopathic Arthritis: An A to Z for Dietitians. In: *Children*. 2023; 10: 203; 31 p. DOI: 10.3390/children10020203
66. Ramanan A. V., Sage A.M. Treat to Target (Drug-Free) Inactive Disease in JIA: To What Extent Is This Possible? In: *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(19): 9p. DOI: 10.3390/jcm11195674

67. Giancane G., Muratore V., Marzetti V., Quilis N., Benavente B.S., Bagnasco F. et al. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: Methotrexate era versus biologic era. In: *Arthritis Res Ther.* 2019; 21:168; 10 p. DOI: 10.1186/s13075-019-1950-7
68. Golhen K., Winskill C., Yeh C., Zhang N., Welzel T., Pfister M. Value of Literature Review to Inform Development and Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Frontiers in Pediatrics.* 2022; 10: 14p. DOI: 10.3389/fped.2022.909118
69. El Miedany Y., Salah S., Lotfy H., El Gaafary M., Abdulhady H., Salah H., et al. Updated clinical practice treat-to-target guidelines for JIA management: the Egyptian College of Pediatric Rheumatology initiative. In: *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.* 2022; 49: 27; 26p. <https://doi.org/10.1186/s43166-022-00125-1>
70. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features., In: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (4): 465-482. DOI: 10.1002/acr.20460
71. Rotaru L., Groppa L., Russu E., Cazac V., Agachi S., Codreanu C., et al. Analysis of the Economic-Financial Efficiency of Gout Treatment in Elderly Patients with Comorbidities in the Republic of Moldova. In: *Mediterr J Rheumatol.* 2021; 34: 327–331. DOI: 10.31138/mjr.20230725.ao
72. Lovell D.J., Huang B., Chen C., Angeles-Han S.T., Simon T.A., Brunner H.I. Prevalence of autoimmune diseases and other associated conditions in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. In: *RMD Open.* 2021; 7. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001435>
73. Revenco N., Bogonovschi, L. Study of hearty rate variability indices in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *International Journal of Innovation Scientific Research and Review.* 2021; 03, 1994–1998. ISSN: 2582-6131
74. 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.* 2020; 4(89), 25–32.
75. Bansal N., Psricha C., Kumari P., Jangra S., Kaur R., Singh R. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. In: *Autoimmun Rev.* 2023; 22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103337>
76. Duru N., Van Der Goes M.C., Jacobs J.W.G., Andrews T., Boers M., Buttgereit, F. et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. In: *Ann Rheum Dis.* 2013; 72, 1905–1913. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203249
77. Brogan P., Naden R., Ardoin S.P., Cooper J.C., De Benedetti F., Dicaire J.F., et al. The pediatric glucocorticoid toxicity index. In: *Semin Arthritis Rheum.* 2022; 56. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152068>
78. Sorić H.I., Kos I., Lamon L. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker. In: *Frontiers in Immunology.* 2021; 11: 27p. DOI: 10.3389/fimmu.2020.631299

79. Groppa L., Popa S., Chişlari L., Deseatnicova E., Cazac V., Cepoi-Bulgac D., et al. Bolile reumatologice în contextul pandemiei COVID-19: sinteză de literatură. În: *Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova*. 2020; 2, 17–32. ISSN: 2345-1467.
80. Barut K., Adrovic A., Sahin S., Tarcin G., Tahaoglu G., Koker O., et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. In: *Int J Rheum Dis*. 2019; 22, 1661–1669. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13649>
81. Ambler W.G., Nanda K., Onel K.B., Shenoi S. Refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. In: *Annals of Medicine*. 2022; 54:1; 1869-1950. DOI: 10.1080/07853890.2022.2095431
82. Guo L.Z. Interaction between Neuroendocrinology and Immunology: Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Immunoendocrinology. In: *Open J Endocr Metab Dis*. 2021; 11, 63–69. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2021.112005>
83. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Nikitina I., Revenco N.: Thyroid Hormones Interpretation in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *The International Federation for Medical and Biological Engineering*. 2024; 1; pp. 487–495. DOI: 10.1210/er.2015
84. He F., Li F., Zuo D., Ma S., Chen Y., Ying J., et al. Assessment of Thyroid Function in Patients with Rheumatoid Arthritis in Kunming, China: A Case-control Study. In: *Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews*. 2023; 20. <https://doi.org/10.2174/1573405620666230405092350>
85. Hundt J.E., Hoffmann M.H., Amber K.T., Ludwig R.J.: Editorial: Autoimmune pre-disease. In: *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 5p. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159396
86. Castillo-Vilella M., Giménez N., Tandaipan J.L., Quintana S., Modesto C. Clinical remission and subsequent relapse in patients with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors according to therapeutic approach. In: *Pediatric Rheumatology*. 2021; 19. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00607-0>
87. Schulz C., Fuehner S., Schlüter B., Fobker M., Sengler C., Klotsche J., et al. Prevalence of autoantibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the German inception cohort ICON-JIA. In: *Pediatric Rheumatology*. 2022; 20. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00668-9>
88. van Straalen J.W., de Roock S., Giancane G., Alexeeva E., Koskova E., Mesa-del-Castillo Bermejo P., et al. Prevalence of familial autoimmune diseases in juvenile idiopathic arthritis: results from the international Pharmachild registry. In: *Pediatric Rheumatology*. 2022; 20. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00762-y>
89. Malagón C., Gomez M. del P., Mosquera C., Vargas C., Gonzalez T., Arango C., et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. In: *Autoimmunity Reviews*. 2019. 18: 369-381. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.11.006
90. Clarke S.L.N., Richmond R.C., Zheng J., Spiller W., Ramanan A. V., Sharp G.C., et al. Examining Health Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Genetic Epidemiology Study. In: *ACR Open Rheumatol*. 2022; 4, 363–370. <https://doi.org/10.1002/acr2.11404>
91. Jiang K., Kessler H., Park Y., Sudman M., Thompson S.D., Jarvis J.N. Broadening our understanding of the genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Interrogation of three

- dimensional chromatin structures and genetic regulatory elements within JIA-associated risk loci. In: *PLoS One*. 2020; 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235857>
92. Richard-Miceli C., Criswell L.A. Genetic factors shared among diverse autoimmune disorders. In: *Genome Med*. 2012; 4: 9p. DOI: 10.1186/gm305
 93. Li J., Yuan X., March M.E., Yao X., Sun Y., Chang X., et al. Identification of target genes at juvenile idiopathic arthritis GWAS loci in human neutrophils. In: *Front Genet*. 2019; 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00181>
 94. Saurabh R., Fouodo C.J.K., König I.R., Busch H., Wohlers I. A survey of genome-wide association studies, polygenic scores and UK Biobank highlights resources for autoimmune disease genetics. In: *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 8p. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972107.
 95. Bhalla A.K., Kaur H., Singh, S. Auxological dynamics of children with juvenile idiopathic arthritis: A mixed-longitudinal study from Chandigarh, In: *North India. Anthropologischer Anzeiger*. 2021; 78, 257–265. <https://doi.org/10.1127/anthranz/2021/1314>
 96. Di Marcello F., Di Donato G., D'Angelo D.M., Breda 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: 5725; 24p. DOI: 10.3390/ijms23105725
 97. Soendergaard C., Young J.A., Kopchick J.J. Growth hormone resistance-Special focus on inflammatory bowel disease. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(5): 22p. DOI: 10.3390/ijms18051019
 98. Lundell A.C., Erlandsson M., Bokarewa M., Liivamägi H., Uiho K., Tarraste S. et al. Low Serum IGF-1 in Boys with Recent Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *J Immunol Res*. 2018; 10p. <https://doi.org/10.1155/2018/3856897>
 99. Bleach R., Sherlock M., O'Reilly M.W., McIlroy M. Growth Hormone/Insulin Growth Factor Axis in Sex Steroid Associated Disorders and Related Cancers. In: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9: 15p. DOI: 10.3389/fcell.2021.630503
 100. De Zegher F., Reynaert N., De Somer L., Wouters C., Roelants M. Growth Failure in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Prolonged Inflammation despite Treatment with Biologicals: Late Normalization of Height by Combined Hormonal Therapies. In: *Horm Res Paediatr*. 2019; 90, 337–343. <https://doi.org/10.1159/000489778>
 101. McErlane F., Carrasco R., Kearsley-Fleet L., Baildam E.M., Wedderburn L.R., Foster H.E. et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). In: *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 48, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.002>
 102. Ziemnicka K., Gut P., Gołąb M., Dworacki G., Wrotkowska E., Stajgis M., et al. Pituitary Microsomal Autoantibodies in Patients with Childhood-Onset Combined Pituitary Hormone Deficiency: an Antigen Identification Attempt. In: *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64, 485–495. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0386-x>
 103. Uccella S., Dottermusch M., Erickson L., Warmbier J., Montone K., Saeger W. Inflammatory and Infectious Disorders in Endocrine Pathology. In: *Endocrine Pathology*. 2017; 31p. DOI: 10.1007/s12022-023-09771-3

104. Cocco, C., Brancia, C., Corda, G., Ferri, G.L.: The hypothalamic-pituitary axis and autoantibody related disorders. In: *International Journal of Molecular Sciences*.. 2017; 18: 2322; 13p. DOI: 10.3390/ijms18112322
105. Romano A., Rigante D., Cioplla C. Autoimmune phenomena involving the pituitary gland in children: New developing data about diagnosis and treatment. In: *Autoimmun Rev*. 2019; 18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102363>
106. Iwama S., Arima H. Anti-pituitary antibodies as a marker of autoimmunity in pituitary glands. In: *Endocr J*. 2020; 67(11), 1077–1083.
107. Guaraldi F., Giordano R., Grottoli S., Ghizzoni L., Arvat E., Ghigo E. Pituitary Autoimmunity. In: *Front Horm Res*. 2017; 48, 48–68. <https://doi.org/10.1159/000452905>
108. Pollock A.J., Seibert T.S., Salvatori C., Caturegli P., Allen D.B. Pituitary Antibodies in an Adolescent with Secondary Adrenal Insufficiency and Turner Syndrome. In: *Horm Res Paediatr*. 2017; 87, 123–129. <https://doi.org/10.1159/000446912>
109. Walia R., Singh A., Aggarwal A., Thapa B., Guptasarma M.L., Bhansali A., Khandelwal N. Look Beyond Gluten in Short Stature with Celiac Disease – A Prospective, Interventional Study. In: *Indian J Pediatr*. 2021; 88, 550–554. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03543-1>
110. Lewitt M.S. The Role of the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor System in Visceral Adiposity. In: *Biochem Insights*. 2017; 10 p. DOI: 10.1177/1178626417703995
111. Khoshhali M., Heidari-Beni M., Qorbani M., Motlagh M.E., Ziaodini H., Heshmat R., et al. Tri-ponderal mass index and body mass index in prediction of pediatric metabolic syndrome: The caspian-v study. In: *Arch Endocrinol Metab*. 2020; 64, 171–178. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000206>
112. Peterson C.M., Su H., Thomas D.M., Heo M., Golnabi A.H., Pietrobelli A. et al. Tri-ponderal mass index vs body mass index in estimating body fat during adolescence. In: *JAMA Pediatr*. 2017; 171, 629–636. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0460>
113. Matsuo A.R., Lopes W.A., Locatelli J.C., Simões C.F., de Oliveira G.H., Nardo N. Tri-ponderal mass index as a tool for insulin resistance prediction in overweight adolescents: A cross-sectional study. In: *Nutrition*. 2020; 74: 8p. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110744>
114. Siraz U. G.I, Hatipoglu N., Mazicioglu M.M., Ozturk A., Cicek B., Kuroglu S. Triponderal mass index is as strong as body mass index in the determination of obesity and adiposity. In: *Nutrition*. 2021; 105. DOI:10.1016/j.nut.2022.111846
115. Shim Y.S. The Relationship Between Tri-ponderal Mass Index and Metabolic Syndrome and Its Components in Youth Aged 10–20 Years. In: *Sci Rep*. 2019; 9. DOI: 10.1038/s41598-019-50987-3
116. Neto A, Mourão AF, Oliveira-Ramos F, Campanilho-Marques R, Estanqueiro P, Salgado M, et al. Association of body mass index with Juvenile Idiopathic arthritis disease activity: a Portuguese and Brazilian collaborative analysis. In: *Acta Reumatol Port*. 2021; 46, 7–14. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110744.
117. Chen R., Ji L., Ma L., Chen Y., Duan J., Ma M., et al. Accuracy and capability of tri-ponderal mass index in assessing cardio-metabolic risk factors in Chinese children and adolescents aged 3 to 17 years, compared with body mass index. In: *Chin Med J (Engl)*. 2023; 136: 1339–1348. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002349.

118. Sun J., Yang R., Zhao M., Bovet P., Xi B. Tri-Ponderal Mass Index as a Screening Tool for Identifying Body Fat and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Systematic Review. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 16p. DOI: 10.3389/fendo.2021.694681
119. Kuciene R., Dulskiene V. Associations between tri-ponderal mass index, body mass index, and high blood pressure among children and adolescents: a cross-sectional study. In: *Sci Rep*. 2023; 13, 11p. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45432-5>
120. Wood C.L., Lane L.C., Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). In: *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 33: 16p. DOI: 10.1016/j.beem.2019.03.001
121. Cousminer D.L., Widén E., Palmert M.R. The genetics of pubertar timing in the general population: recent advances and evidence for sex-specificity. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016; 23: 57–65. <https://doi.org/10.1097/MED>
122. Kao K.T., Denker M., Zacharin M., Wong S.C. Pubertar abnormalities in adolescents with chronic disease. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33:1–23. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.009
123. Diack N.D., Ndiaye N., Mbaye A., Kane B.S., Leye A. Hypogonadotropic Hypogonadism and Juvenile Idiopathic Arthritis in an African Boy: What is the Pathophysiological Link? In: *Cureus*. 2020; 12(11): 8p. <https://doi.org/10.7759/cureus.11337>
124. Robinson G.A., Peng J., Peckham H., Butler G., Pineda-Torra I., Ciurtin C., et al. Investigating sex differences in T regulatory cells from cisgender and transgender healthy individuals and patients with autoimmune inflammatory disease: a cross-sectional study. In: *Lancet Rheumatol*. 2022; 4: e710–e724. DOI:10.1016/S2665-9913(22)00198-9
125. Maher S.E., Ali F.I. Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis. In: *Rheumatol Int*. 2013; 33: 2123–2126. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2683-6>
126. El Badri D., Rostom S., Bouaddi I., Hassani A., Chkirate B., Amine B., et al. Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *Rheumatol Int*. 2014; 34: 665–668. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2737-9>
127. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. In: *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 9p. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073
128. Kraemer W.J., Ratamess N.A., Hymer W.C., Nindl B.C., Fragala M.S. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. IN: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 1–25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00033>
129. Peper J.S., Brouwer R.M., van Leeuwen M., Schnack H.G., Boomsma D.I., Kahn, R. et al. HPG-axis hormones during puberty: A study on the association with hypothalamic and pituitary volumes. In: *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35: 133–140. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.025
130. Ferreira G.R.V., Tomioka R.B., Aikawa N.E., Leon E.P., Maciel G.A.R., Serafini P.C., et al. Ovarian reserve in young juvenile idiopathic arthritis patients. In: *Mod Rheumatol*. 2019; 29: 447–451. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1465646>

131. Farook T.H., Dudley J. Neuroendocrine Influencers and Associated Factors That Shape Jaw Movement and Growth in Temporomandibular Joint Disorder Management: A Systematic Review of Clinical and Radiographic Evidence. In: *J.Pers.Med.* 2023; 13: 840; 16 p. DOI: 10.3390/jpm13050840
132. Kaplan S., Türk A. Adalimumab Increases Follicle Reserve and Follicle Development in Rat Ovary: The Effect of Adalimumab on Ovarian Reserve. In: *Cureus.* 2020; 9p. <https://doi.org/10.7759/cureus.11230>
133. Luo W., Mao P., Zhang L., Chen X., Yang Z. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. In: *Ann Cardiothorac Surg.* 2020; 9: 207–215. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.11>
134. Holmes D.T., van der Gugten J.G., Jung B., McCudden C.R. Continuous reference intervals for pediatric testosterone, sex hormone binding globulin and free testosterone using quantile regression. In: *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab.* 2021; 22: 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.10.005>
135. Aydın B., Winters S.J. Sex hormone-binding globulin in children and adolescents. In: *J.Clin.Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016; 8(1):1-12. DOI: 10.4274/jcrpe.2764
136. **Eremciuc R.**, Revenco N. Particularitățile creșterii la copiii de vârstă prepubertară cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Buletin de perinatologie.* 2020, 3(88): 60-64. ISSN 1810-5289
137. **Eremciuc R.**, Revenco N. Hyperprolactinemia in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Hormone research in paediatrics.* 2019; 91(suppl. 1): p. 181.
138. Adán N., Guzmán-Morales J., Ledesma-Colunga M.G., Perales-Canales S.I., Quintanar-Stéphano A., López-Barrera F., et al. Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis. In: *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 3902–3913. <https://doi.org/10.1172/JCI69485>
139. Tang M.W., Garcia S., Gerlag D.M., Tak P.P., Reedquist K.A. Insight into the endocrine system and the immune system: A review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. In: *Frontiers in Immunology.* 2017; 8: 6p. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00720
140. Clapp C., Ortiz G., García-Rodrigo J.F., Ledesma-Colunga M.G., Martínez-Díaz O.F., Adán, N., et al. Dual Roles of Prolactin and Vasoinhibin in Inflammatory Arthritis. In: *Frontiers in endocrinology.* 2022; 13: 7 p. DOI: 10.3389/fendo.2022.905756
141. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. In: *Best practice & Research clinical endocrinology & metabolism.* 2019; 33(6): 15p. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324.
142. Tang M.W., Garcia S., Fernandez B.M., Gerlag D.M., Tak P.-P., Reedquist K.A. Rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis synovial fluids stimulate prolactin production by macrophages. In: *J Leukoc Biol.* 2017; 102: 897–904. DOI: 10.1189/jlb.2a0317-115rr
143. Matalliotakis M., Koliarakis I., Matalliotaki C., Trivli A., Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: A brief review. In: *Acta Biomed.* 2019; 90(1):149-157. DOI: 10.23750/abm.v90i1.8142

144. Moran C., Schoenmakers N., Visser W.E., Schoenmakers E., Agostini M., Chatterjee K. Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. In: *Clinical Endocrinology*. 2022; 97(4): 502-514. DOI: 10.1111/cen.14817
145. Revenco N., **Eremciuc R.**, Cracea A., et al. Teste funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”*, ediția a VI-a, 2023; pp. 6-13. ISBN 978-9975-58-290-2
146. Yamada S., Horiguchi K., Akuzawa M., Sakamaki K., Yamada E., Ozawa A., et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. In: *Thyroid*. 2023; 33: 428–439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567>
147. Vudu S., Pinterschi C., Vudu L., Zota L. Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativa de literatură. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2018; 3: 68–74. ISSN: 2345-1467.
148. Frunze V., Deseatnicova E. Patologia glandei tiroide în artrita reumatoidă. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2021; 1: 90–99. ISSN: 2345-1467
149. Liu Y.J., Miao H.B., Lin S., Chen Z. Association between rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A meta-analysis and systematic review. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 3p. DOI: 10.3389/fendo.2022.1015516
150. Vudu L., Zota L., Vudu S., Pinterschi C. Hipotiroidia în practica medicului de familie: actualități în diagnostic și tratament. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018; 1–2:57–62. ISSN: 1729-8687.
151. Miao, H.B., Lin, S., Chen, Z. Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A systematic review. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 3p. DOI: 10.3389/fendo.2022.1015516
152. Taylor P.N., Sayers A., Okosieme O., Das G., Draman M.S., Tabasum A., et al. Maturation in serum thyroid function parameters over childhood and puberty: Results of a longitudinal study. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 102: 2508–2515. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3605>
153. Parra-Montes de Oca M.A., Sotelo-Rivera I., Gutiérrez-Mata A., Charli J.L., Joseph-Bravo P. Sex Dimorphic Responses of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis to Energy Demands and Stress. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 15p. DOI: 10.3389/fendo.2021.746924
154. Wang Y., He D., Fu C., Dong X., Jiang F., Su M., et al. Thyroid Function Changes and Pubertar Progress in Females: A Longitudinal Study in Iodine-Sufficient Areas of East China. In: *Front Endocrinol*. 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653680>
155. Surup H., Vogel M., Koerner A., Hiemisch A., Oelkers L., Willenberg A., et al. Pediatric Reference Intervals for Thyrotropin, Free Triiodothyronine, and Free Thyroxine and the Relevance of Body Mass Index and Puberty in Measurement Interpretation. In: *Thyroid*. 2021; 31: 1192–1202. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0780>
156. Loh T.P., Ehrenkranz J., Halsall D., Spencer C.A., Van Uytvanghe K., Köhrle J. Clinical Interpretation of Thyroid Tests: Considerations for Reference Intervals. In: *Thyroid*. 2023; 33: 404–406. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0096>

157. Ünsal E., Ören O., Salar K., Makay B., Abacı A., Özhan B., et al. The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. In: *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2008; 50: 462-465.
158. Deseatnicova E., Frunze V., Agachi S., Groppa L. Bone and thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 2021; 1: 134. ISBN: 978-9975-82-223-7
159. Li Q., Wang B., Mu K., Zhang J., Yang Y., Yao W., et al. Increased risk of thyroid dysfunction among patients with rheumatoid arthritis. In: *Front Endocrinol*. 2019; 10p. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00799>
160. Vudu L. Predictive scores for the development of autoimmune thyroid diseases. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020; 21:272.
161. Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11: 22p. DOI: 10.3389/fendo.2020.00544
162. Zohaib A., Rasheed A., Mahmud T., Hayat U., Shabbir S., Riaz S., Jamil M.Z.Z., Javaid U. Correlation of Hypothyroidism With Disease Activity Score-28 in Patients of Rheumatoid Arthritis. In: *Cureus*. 2022; 5p. <https://doi.org/10.7759/cureus.26382>
163. Kyritsi, E.M., Kanaka-Gantenbein, C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11: 22p. DOI: 10.3389/fendo.2020.00543
164. Storwick J.A., Brett A.C., Buhler K., Chin A., Schmeling H., Johnson N.A., et al. Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis. In: *Autoimmunity Reviews*. 2022; 21: 103086; 9p. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103086
165. van Straalen J.W., Baas L., Giancane G., Grebenkina L., Brunner J., Vega-Cornejo G., et al. Juvenile idiopathic arthritis patients with positive family history of autoimmune thyroid disease might benefit from serological screening: analysis of the international Pharmachild registry. In: *Pediatric Rheumatology*. 2023; 21:19; 9p. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00802-1>
166. Sapountzi E., Tsinopoulou V.-R., Kotanidou E.P., Giza S., Galli-Tsinopoulou A. Coexistence of Autoimmune Thyroiditis and Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Cureus*. 2023; 6p. <https://doi.org/10.7759/cureus.44384>
167. Wang Y., Dong X., Fu C., Su M., Jiang F., Xu D., et al. Associations Between Thyroid Volume and Physical Growth in Pubertar Girls: Thyroid Volume Indexes Need to Be Applied to Thyroid Volume Assessments. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 10p. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.662543>
168. Stagi S., Giani T., Simonini G., Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. In: *Rheumatology*. 2005; 44: 517–520. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh531>
169. Svensson J., Nilsson P.E., Olsson C., Nilsson J.Å., Lindberg B., Ivarsson S.A.: Interpretation of normative thyroid volumes in children and adolescents: Is there a need for a multivariate model? In: *Thyroid*. 2004; 14, 536–543. DOI:10.1089/1050725041517066

170. Suzuki S., Ejiri H., Asano M., Nakahata N., Suzuki S., Sato, A., et al. Ultrasonography-based reference values for the cross-sectional area of the thyroid gland in children and adolescents: The Fukushima Health Management Survey. In: *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2023; 32: 52–57. <https://doi.org/10.1297/cpe.32.2022-0057>
171. Revenco N., **Eremciuc R.**: Patologia sistemului endocrin. In: *Pediatrie editia 2*. 2020; pp. 955–986. ISBN 978-9975-58-259-9
172. Dolapciu E. *Obezitatea și supraponderabilitatea la copii în perioada de pubertate: diagnosticul precoce și impactul asupra calității vieții*. IP USMF „N.Testemitanu”. 2018
173. Spinei L, Lozan O, Badan V: *Biostatistica*. „Tipografia centrală”. 2009; 186p. ISBN 978-9975-78-743-7
174. Garabajiu M. *Caracteristica clinică și serologică a lupusului eritematos sistemic precoce*. IP USMF „N.Testemitanu”. 2019
175. Nalbanti P., Kanakoudi-Tsakalidou F., Trachana M., Pratsidou-Gertsis P., Farmaki E., Bamidis P., et al. Observational Research Juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: predictors of the disease progression and need for early introduction of biologic treatment. In: *Rheumatology International*. 2018; 10:637; pp.1241-1250. DOI: 10.3389/fphar.2019.00637
176. Giani T., De Masi S., Maccora I., Tirelli F., Simonini G., Falconi M., et al. The influence of overweight and obesity on treatment response in juvenile idiopathic arthritis. In: *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A. 2019; DOI: 10.3389/fphar.2019.00637
177. Elchuri S. V., Momen J.J. Disorders of Pubertar Onset. In: *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2020; 47: 189–216. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.02.001>
178. van Straalen J.W., Baas L., Giancane G., Grebenkina L., Brunner J., Vega-Cornejo G., et al. Juvenile idiopathic arthritis patients with positive family history of autoimmune thyroid disease might benefit from serological screening: analysis of the international Pharmachild registry. In: *Pediatric Rheumatology*. 2023; 12. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00802>
179. Kapelari K., Kirchlechner C., Högl W., Schweitzer K., Virgolini I., Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: A retrospective study. In: *BMC Endocr Disord*. 2008; 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-8-15>
180. Yamada S., Sakamaki K., Yamada E., Yoshitaka A., Akuzawa M., Ozawa A., et al. The Impact of Reference Ranges for Serum TSH on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction. In: *Thyroid*. 2023; 4(33):12p. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567>
181. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., et al. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. IN: *JAMA*. 2014; 291 (2): 11p.
182. Surup H., Vogel M., Koerner A., Hiemisch A., Oelkers L., Willenberg A., et al. Pediatric Reference Intervals for Thyrotropin, Free Triiodothyronine, and Free Thyroxine and the Relevance of Body Mass Index and Puberty in Measurement Interpretation. In: *Thyroid*. 2021; 31:1192–1202. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0780>
183. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Algorithm for puberty evaluation in juvenile idiopathic arthritis. În: *Culegerea de lucrări a Conferinței naționale cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și*

mortalității copiilor în Republica Moldova”. 22-23 septembrie 2023; pp. 8-11. ISBN 978-9975-58-293-3.

184. Saari A. *Modern methods for auxological screening of growth disorders in children*. Kuopio Campus Library. 2015; 96p. ISSN: 1798-5706
185. Höybye C., Wahlström E., Tollet-Egnell P., Norstedt G. Metabolomics: a tool for the diagnosis of GH deficiency and for monitoring GH replacement? In: *Endocr Connect*. 2014; 3: 200–206. <https://doi.org/10.1530/ec-14-0098>
186. Lofthouse C.M., Azad F., Baildam E.M., Akobeng A.K. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. In: *Rheumatology*. 2012; 41: 1172–1177.
187. Dalla Pozza R., Ripperger P., Bonfig W., Häfner R., Michels, H., Schwarz, H.P.: Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: Data from a randomized controlled study. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 92: 3013–3018.
188. Kizawa T., Imagawa T., Miyamae T., Kikuchi M., Yokota S. Tocilizumab-effects on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis. In: *Pediatric Rheumatology*. 2021; 9 p. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-9-s1-p130>
189. Kearsley-Fleet L., Hyrich K.L., Davie, R., Lunt M., Southwood T.R. Growth in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis over 2 years of treatment with etanercept: Results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. In: *Rheumatology*. 2015; 54: 1279–1285. DOI: 10.1093/rheumatology/keu489
190. Milatz F., Klotsche J., Niewerth M., Horstermann J., Windschall D., Weller-Heinemann F., et al. Prevalence and correlations of underweight, overweight and obesity among patients with juvenile idiopathic arthritis: evidence from the national pediatric rheumatologic database (NPRD). In: *Ann Rheum Dis*. 2021; 80: 936–937. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1931
191. Pelajo C.F., Lopez-Benitez J.M., Miller L.C. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. In: *Pediatric Rheumatology*. 2012; 10. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-3>
192. Caetano M.C., Sarni R.O.S., Terreri M.T.L., Ortiz T.T., Pinheiro M., De Souza F.I.S., et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. In: *Clinical Rheumatology*. 2012; 31: pp. 967–971. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-1947-y>
193. Grönlund M.M., Kaartoaho M., Putto-Laurila, A., Laitinen K. Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. In: *Scand J Rheumatol*. 2014; 43: 488–492. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.918171>
194. Schenck S., Niewerth M., Sengler C., Trauzeddel R., Thon A., Minden K., et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. In: *Scand J Rheumatol*. 2015; 44: 288–295. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.999351>
195. Sellami M., Faza A., Miladi S., Ouenniche K., Souabni L., Kassab S., et al. Prevalence of overweight and obesity in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2019; p. 983.

196. Diaz-Cordovés Rego G., Núñez-Cuadros E., Mena-Vázquez N., Aguado Henche S., Galindo-Zavala R., Manrique-Arija, S., et al. Adiposity is related to inflammatory disease activity in juvenile idiopathic arthritis. In: *J Clin Med.* 2021; 10. <https://doi.org/10.3390/jcm10173949>
197. Rodrigues W.D.R., Sarni R.O.S., Fonseca F.L.A., Araújo A., Len C.A., Terreri M.T. Biomarkers of lipid metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis: relationship with disease subtype and inflammatory activity. In: *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00538-w>

ANEXE

Anexa 1. Criteriile de clasificare ILAR ale AJI

Tabelul A.1.1. Criteriile de clasificare ILAR [3]

<i>Subtipul de debut al bolii</i>	<i>Criteriile de diagnostic</i>	<i>Criterii de excludere</i>
Artrita sistemică	Febră cotidiană pentru cel puțin 2 săptămâni, documentată a fi zilnică cel puțin 3 zile Artrită Plus ≥ 1 dintre: <ul style="list-style-type: none"> • Rash eritematos evanescent • Limfadenopatie generalizată • Hepatomegalie sau splenomegalie • Serozite 	Excluserile a, b, c, d
Artrita poliarticulară cu FR -	Artrită în ≥ 5 articulații timp de primele 6 luni de la debut; test FR negativ	Excluserile a, b, c, d, e
Artrita poliarticulară cu FR +	Artrită în ≥ 5 articulații timp de primele 6 luni de la debut; test FR nepozitiv la cel puțin 2 examinări la distanță de 3 luni	Excluserile a, b, c, e
Artrita oligoarticulară persistentă	Artrită în 1-4 articulații la debut și pe parcursul evoluției maladiei	Excluserile a, b, c, d, e
Artrita oligoarticulară extensivă	Artrită în 1-4 articulații timp de primele 6 luni de la debut Artrită în ≥ 5 articulații după primele 6 luni de la debut	Excluserile a, b, c, d, e
Artrita psoriazică	Artrită și psoriazis sau Artrită și cel puțin 2 dintre: <ol style="list-style-type: none"> a) Dactilită b) Gropi mici la nivelul lamei unghiei (pitting) sau onicoliză c) Istoric familial de psoriazis la rudă de gradul I 	Excluserile b, c, d, e
Artrita în asociere cu entezite	Artrită și entezită sau Artrită sau entezită cu cel puțin 2 dintre: Sacroileită și/sau durere lombosacrală inflamatorie Uveită anterioară asociată cu durere, hiperemie, fotofobie Debutul artritei la pacient de sex masculin după vârsta de 6 ani Prezența HLA B27 Istoric familial la rudă de gradul I a patologiei HLA B27 asociată: spondilita anchilozantă, ERA, sacroileită cu MII, sindromul Reiter sau uveita anterioară	Excluserile a, d, e
Artrita nediferențiată	Artrită mai mult de 6 luni ce nu întrunește criteriile pentru nici un subtip de debut enumerat mai sus sau întrunește criteriile pentru 2 și mai multe categorii.	
<p>Excluserile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriazis sau istoric de psoriazis la pacient sau rudă de gradul I • Artrita la pacient de sex masculin HLA B27 pozitiv după vârsta de 6 ani • Spondilita anchilozantă, ERA, sacroileită cu MII, sindromul Reiter sau uveita anterioară acută sau istoric de aceste patologii la rudă de gradul I • Prezența factorului reumatoid IgM la cel puțin 2 examinări la distanță de 3 luni • Prezența manifestărilor sistemice la pacient 		

Anexa 2. Studii similare realizate în artrita juvenilă idiopatică
Tabelul A2.1 - Studiile realizate privind velocimetria creșterii în AJI

Primul autor	Țara de origine	Tipul studiului	Durata	Participanții	Rata B:F	Rezultate
Polito (1997)	Italia	Cohortă prospectiv	4,9±2,8 ani	n=58 pacienți, care nu au primit GCS	15/43	În AJI sistemică și poliarticulară s-a observat o asociere negativă între durata bolii și SD pentru talie și între aceasta din urmă și perioadele cumulate de boală activă. Cu cât durata bolii este mai lungă, cu atât este mai mare gradul de implicare funcțională a articulațiilor. În AJI sistemică și poliarticulară, vârsta pubertății este un factor de risc pentru afectarea staturii
Touati (1998)	Franța	Cohortă prospectiv	2 ani	n=14 cu AJI, tratament cu rhGH pentru 1 an	NR	Terapia cu rhGH a crescut nivelurile de IGF-1 și IGFBP3 peste normal. Toți pacienții au prezentat o creștere a vitezei de creștere. La copiii care au fost monitorizați timp de un an după încetarea rhGH, viteza de creștere a scăzut la nivelurile de pre-tratament, iar SDS pentru talie la sfârșitul celui de-al doilea an a fost mai mică decât înainte de tratament.
Saha (1999)	Finlanda	Cohortă prospectiv	4 ani	n=64 copii prepubertari	21/43	În timpul primului an de tratament, viteza de creștere a scăzut, dar la urmărirea ulterioară, a revenit la nivelurile de pretratament. Creșterea a fost agravată în rândul pacienților cu AJI poliarticulară. Doza totală cumulată de GCC a influențat creșterea.
Zak (1999)	Danemarca	Cohortă prospectiv	18,7 – 46,9 ani	n=65 pacienți cu AJI (vârsta medie=32,2 ani)	13/52	Talia < 2SD a fost prezentă la 10,7% dintre pacienți, toți cu AJI poliarticulară. Debutul poliarticulară și AJIs, utilizarea sistemică a GCS și clasa funcțională Steinbrocker II-IV, au fost asociate cu statura mică. Severitatea bolii a prezis o lungime scăzută a brațelor și înălțimea finală.
Simon (2002)	Franța	Cohortă prospectiv	NR	n=24 copii cu AJI cu tratament cu GCS	NR	S-a observat o pierdere de înălțime care depășește 2SD în primii ani de boală, corelată cu durata terapiei GCS. După remisiune și întreruperea tratamentului cu GCS, 70% a atins o creștere de recuperare, dar 30% au prezentat o pierdere persistentă de statură. Înălțimea finală medie s-a

						corelat cu statura medie post-tratamentul GCS și a fost diferită între cei care ating sau nu au o creștere de recuperare.
Lofthouse (2002) [185]	UK	Caz-control	n/a	Cazuri: n=22 copii cu AJI Control: 22 copii similari după vârstă și sex	5/17	22,7% au fost sub p%3 pentru înălțime, copiii cu poliartrită fiind mai afectați.
Wang (2002)	Taiwan	Cohortă prospectiv	NR	n=33 pacienți cu și fără tratament cu GCS	NR	Cea mai mare diferență între înălțimea adultului și înălțimea țintă a fost observată la cei care au urmat tratament pe termen lung cu GCS.
Simon (2003)	Franța	Cohortă prospectiv	3 ani	n=13 pacienți cu AJI cu tratament cu rhGH	NR	Viteza medie de creștere a crescut de la 2,1 la 6,0 cm/an în primul an de terapie cu rhGH și a rămas peste valoarea inițială în al 2-lea an. SDS pentru talie nu s-a schimbat, dar răspunsul de creștere a variat de la un pacient la altul.
Morais (2005)	Spania	Cohortă prospectiv	1 an	n=91 copii cu AJI	NR	La 18,7% dintre participanți, rata de creștere a fost întârziată, în special în grupurile tratate cu AJIs și GCS. În cadrul eșantionului, 11% dintre copii au avut un indice Waterloo scăzut.
Bechtold (2007) [186]	Germania	Caz-control	Până la obținerea taliei țintite la vârsta de adult	Cazuri: 39 copii cu tratament cu rhGH Control: 24 copii fără tratament cu rhGH	29/35	Înălțimea finală mai mare a fost obținută cu tratamentul cu rhGH. Talia finală (SDS) a fost determinată de vârstă, diferența față de statura țintă la debutul pubertății și creșterea în înălțime în timpul pubertății.
Miyamae (2011) [187]	Japonia	Cohortă prospectiv	NR	n=45 copii cu AJI (vârsta medie=8,1±4,2 ani), tratament cu TCZ	17/28	Talia SDS inițial a fost invers proporțională cu durata bolii. Îmbunătățirea vitezei SDS pentru talie a fost observată de la 1 an înainte până la 1 an după momentul inițial. Reducerea utilizării GCS a fost asociată cu îmbunătățirea vitezei SDS pentru talie.
Uettwiller (2011)	Franța	Cohortă prospectiv	NR	n=100 copii prepubertari cu AJI la debutul tratamentului cu bDMARDS	NR	Necesitatea de mai mult de un agent biologic a fost asociat cu o creștere slabă. La ultima urmărire, 10 copii au avut o întârziere de creștere și 6 au fost tratați cu rhGH
Uettwiller (2014)	Franța	Cohortă retrospectiv	6 luni	n=100 copii cu AJI la debutul tratamentului cu bDMARDS	33/77	Pacienții care au avut nevoie de mai multe medicamente biologice și cei cu AJIs au avut o viteză de creștere mai mică post-inițierea

						tratamentului biologic. La ultima evaluare, 18% dintre pacienți au avut viteze de creștere scăzute și 19% au fost <-2SD sau mai mici decât cele programate genetic.
El Badri (2014) [126]	Morocco	Caz control	NR	Cazuri: n=40 pacienți cu AJI Control: 74 copii	22/18	Pubertatea este întârziată la pacienții cu AJI în comparație cu copiii sănătoși și că doza de GCS și vârsta la administrarea acestuia pot contribui la întârzierea pubertății la băieți.
Kearsley-Fleet (2015) [188]	UK	Tip cohortă, prospectiv	2 ani	n=191 AJI cu tratament cu Etanercept (vârsta medie=11 ani)	35/65	Media inițială a taliei (SDS) a fost $-0,74 \pm 1,4$. După 2 ani, SDS pentru talie a crescut la $-0,45 \pm 1,4$. Îmbunătățirea SDS pentru talie a fost asociată cu un SDS al taliei inițial mai scăzut și cu nicio utilizare a GCS orali la înrolare.
David (2017) [30]	Franța	Tip cohortă, prospectiv	NR	n=58 pacienți AJI (53 cu tratament cu rhGH)	NR	Înălțimea la vârsta de adult a fost disponibilă pentru 48 de pacienți, la 8,6 ani după inițierea rhGH, cu toate acestea, înălțimea medie a adultului a fost sub talia țintită. Factorii determinanți ai creșterii au inclus vârsta și înălțimea la inițierea rhGH și nivelurile medii ale PCR în timpul urmăririi.
McErlane (2018) [101]	UK	Tip cohortă, retrospectiv	3 ani	n=568 copii cu AJI (vârsta medie=7,4 ani)	35/65	Înălțimea la 3 ani a fost în norma populației, totuși, ca cohortă, copiii cu AJI manifestă o reducere a creșterii în înălțime în primii 3 ani de la diagnostic. Pacienții cu cel mai scăzut SDS pentru talie la diagnostic au fost mai predispuși să recupereze o accelerare a creșterii la o distanță de 3 ani.
Lundell (2018) [98]	Estonia	Cohortă prospectivă	5 years	n=131 copii cu AJI	56/75	O deficiență dependentă de sex în IGF-1 seric la băieții cu AJIA precoce, care pledează pentru diferențele legate de sex în mecanismele biologice implicate în patogeneza bolii.
de Zegher (2019) [100]	Belgia	Serii de cazuri, prospectiv	Până la vârsta de adult	n=2 pacienți cu AJI cu biologice	1/1	Când terapia cu rhGH (≈ 50 g/kg/zi) a fost adăugată într-o fază inactivă a bolii cu tratament bDMARD, post-GCS, s-au observat accelerații marcate de creștere prepubertare, comparabile cu răspunsurile de tip catch-up observate la copiii cu deficit de GH.
Machado (2020)	Brazilia	Caz-control	n/a	Cazuri: n=44 fete cu AJI	0/44	Talia (SDS) a fost mai mică la fetele cu AJI comparativ cu

[57]				Control: 59 copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 8-18 ani		martorii. Aceste valori au diferit semnificativ în stadiul II Tanner. 6,8% fete cu JIA au avut SDS pentru talie <-2DS. Fetele cu AJI poliarticulară și doze cumulative mai mari de GCS au avut risc mai mare de a avea hipostatură.
------	--	--	--	--	--	---

Tabelul A.2.2 - Studiile realizate privind statutul nutrițional la copiii cu AJI

Primul autor	Țara de origine	Eșantionul	Sistemul de clasificare a greutateii	Rezultate
Amine (2011) [189]	Morocco	n=58 copii cu AJI	IOTF	41,4% din pacienți erau supraponderali și 22,4% din ei erau obezi. Excesul de greutate/obezitatea a fost mai răspândită la pacienții mai în vârstă, cu mai multă afectare funcțională și boală activă (VAS mai mare). Nu s-au observat relații între adipozitate, subtip AJI sau tratamentul GCS.
Pelajo (2012) [190]	SUA	n=154 copii cu AJI	Grafice de creștere OMS 2000	Obezitatea a fost găsită la 18% dintre pacienți, în timp ce 12% din ei erau supraponderali. Nu a existat nicio asociere între obezitate și JADAS-27, evaluarea de către medic a activității bolii, evaluarea părinților asupra bunăstării copilului, VSH, numărarea articulațiilor active sau CRP.
Caetano (2012) [191]	Brazilia	Cazuri: n=42 fete cu AJI Control: =35 subiecți sănătoși	OMS Z-scor	O proporție egală dintre fetele cu AJI erau supraponderale și obeze (11,9%). Fetele cu AJI au avut scoruri mediane mai mari ale Z scorului pentru IMC.
Gronlund (2014) [192]	Finlanda	Cazuri: n=40 copii cu AJI Control: n=40 subiecți sănătoși	NR	Obezitatea/excesul de greutate a fost mai frecventă în JIA (30% față de 12,5%).
Schenck (2015) [193]	Germania	n=2951 copii cu AJI (2003), n=3903 copii cu AJI (2005), n=5667 copii cu AJI (2012)	Baza de date statistică germană	Rata excesului de greutate a scăzut de la 14,2% în 2003 la 8,3% în 2012. AJIs și ERA au fost mai probabil asociate cu excesul de greutate. Utilizarea GCS cu doze mari, limitări funcționale mai scăzute și un nivel scăzut de participare la sporturi școlare au fost predictorii ai supraponderabilității
Giani (2019) [174]	Italia	n=110 pacienți cu AJI	CDC	IMC inițial a fost al 5-lea și al 84-lea <u>pc</u> ??? la 80 de pacienți, al 85-94-lea la 27 și al 95-lea la 3. Nu au fost observate asocieri între IMC și VSH, CRP sau numărul de articulații active la momentul inițial. Implicarea articulațiilor membrelor inferioare a fost mai mare la pacienții supraponderali/cu obezitate
Sellami (2019) [194]	Tunisia	n=55 copii cu AJI	Baza de date statistică franceză	Douăzeci și doi de pacienți (40%) erau supraponderali și 15 din ei (27%) erau obezi. Limitarea funcțională severă, AJIs și boala activă au fost parametrii cei mai corelați cu obezitatea.
Neto (2021) [116]	Portugalia	n=275 copii cu AJI	OMS p%	Prevalența supraponderală și a obezității a fost de 15,3%, respectiv 10,5%.
Rego (2021)	Spania	Cazuri: n=80 copii cu AJI	OMS Z-scor	Pacienții cu activitate inflamatorie ridicată (JADAS-27 > 4,2 pentru JIA oligoarticulară

[195]		Control:n=80 copii voluntari,similari după vârstă și sex		sau > 8,5 pentru boala poliarticulară) au avut valori mai mari ale IMC. Excesul de greutate/obezitatea a fost asociată cu durata terapiei biologice.
Rodrigues (2021) [196]	Brazilia	n=62 copii cu AJI	OMS p%	21% dintre pacienți au fost clasificați ca supraponderali/obezi.
Milatz (2021) [197]	Croatia	Cazuri: n=3334 copii-adolescenți cu AJI Control:n=3334 copii similari după vârstă și sex	Baza de date statistică germană	Ratele de supraponderalitate și obezitate au fost de 8,8% (vs. 8,5%) și, respectiv, 6,1% (vs. 5,7%). Au fost observate rate mai mari de exces de greutate la pacienții adolescenți decât la copiii afectați. Pacienții cu ERA (22%), PsA (21%) și sJIA (20%) au avut cele mai mari rate de supraponderabilitate/ obezitate.

Anexa 3. Tabele statistice de evaluare a creșterii

Tabelul A.3.1. Distribuția subiecților incluși în cercetare în funcție de indicatorii clinici ai AJI, ai afectării creșterii și particularitățile de tratament

Variabile	Total (nr., %)	L ₁ (nr., %)	L ₂ (nr., %)
Forma de debut al AJI ($\chi^2 = 19,72$; df=5; p=0,001)			
AJI sistemic	12 (12,37%)	4 (7,69%)	8 (17,78%)
AJI oligoarticular	43 (44,33%)	33 (63,46%)	10 (22,22%)
AJI poliarticular FR+	1 (1,03%)	0 (0 %)	1 (2,22%)
AJI poliarticular FR-	35 (36,08%)	11 (21,15%)	24 (53,33%)
AJI asociat entezite	3 (3,09%)	2 (3,85%)	1 (2,22%)
Artrita psoriazică	3 (3,09%)	2 (3,85%)	1 (2,22%)
Vârsta la debutul AJI ($\chi^2 = 29,15$; df=2; p<0,0001)			
<3 ani	22 (22,68%)	19 (36,54%)	3 (6,67%)
3-10 ani	49 (50,52%)	30 (57,69%)	19 (42,22%)
>10 ani	26 (26,80%)	3 (5,77%)	23 (51,11%)
Durata bolii ($\chi^2 = 5,88$; df=1; p=0,01)			
Precoce	29 (29,90%)	21 (40,38%)	8 (17,78%)
Stabilită	68 (70,10%)	31 (59,62%)	37 (82,22 %)
Activitatea bolii ($\chi^2 = 1,06$; df=3; p>0,05; NS)			
Remisie	19 (19,59%)	12 (23,08%)	7 (15,56%)
Activitate minimă	20 (20,62%)	10 (19,23%)	10 (22,22%)
Activitate moderată	42 (43,30%)	21 (40,38%)	21 (46,67%)
Activitate severă	16 (16,49%)	9 (17,31%)	7 (15,56%)
Statutul nutrițional ($\chi^2 = 0,19$; df=3; p>0,05; NS)			
Normoponderal	58 (59,79%)	31 (59,62%)	28 (62,22%)
Subponderal	30 (30,93%)	15 (28,85%)	13 (28,89%)
Supraponderal	9 (9,28%)	6 (11,54%)	4 (8,89%)
Obezitate	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)
Pattern-ul creșterii ($\chi^2 = 0,26$; df=2; p>0,05; NS)			
Regresie	8 (8,60%)	5 (10,00%)	3 (6,98%)
Stabil	66 (70,97%)	35 (70,00%)	31 (72,09%)
Accelerare	19 (20,43%)	10 (20,00%)	9 (20,93%)
Manifestări clinice specifice AJI ($\chi^2 = 0,95$; df=2; p>0,05; NS)			
Artralгии	76 (78,35%)	38 (73,08%)	38 (84,44%)
Tumefiere articulară	76 (78,35%)	43 (82,69%)	33 (73,33%)
Redoare articulară	61 (62,89%)	30 (57,69%)	31 (68,89%)
Prezența factorilor de prognostic rezervat al AJI ($\chi^2 = 0,33$; df=1; p>0,05; NS)			
FPR indiferenți	43 (44,33%)	25 (48,08%)	19 (42,22%)
FPR prezenți	54 (55,67%)	27 (51,92%)	26(57,78%)
Subtipul FPR al AJI ($\chi^2 = 3,47$; df=2; p>0,05; NS)			
Afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale	14 (25,93%)	3 (11,11%)	11 (42,31%)
Afectarea coxofemurală	32 (59,26%)	13 (48,15%)	19 (73,08%)
Modificări radiologice	51 (94,44%)	25(92,59%)	26 (100%)
Manifestări clinice sugestive patologiei endocrine ($\chi^2 = 12,01$; df=6; p=0,06; NS)			
Cefalee	11 (11,34%)	3 (5,77%)	8 (17,78%)
Palpitații	20 (20,62%)	5 (9,62%)	15 (33,33%)
Deregări de termogeneză	27 (27,84%)	17 (32,69%)	10 (22,22%)
Exoftalm	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Gușa tiroidiană	2 (2,06%)	0 (0%)	2 (4,44%)
Eritem palmar	53 (54,64%)	30 (57,69%)	23 (51,11%)
Hipertranspirație	37 (38,14%)	19 (36,54%)	18 (40,00%)
Categoria pacientului în funcție de tratament ($\chi^2 = 1,92$; $df=2$; $p>0,05$; NS)			
Responderi	58 (59,79%)	31 (59,62%)	24 (53,33%)
Non-responderi	26 (26,80%)	8 (15,38%)	12 (26,67%)
Necompleanți	13 (13,40%)	13 (25,00%)	9 (20,00%)
Categoria pacientului în funcție de administrarea tratamentului cu GCS sistemici ($\chi^2 = 0,10$; $df=2$; $p>0,05$; NS)			
Non-utilizatori	57 (58,76%)	31 (59,62%)	26 (57,78%)
Utilizatori tranzitori	16 (16,49%)	8 (15,38%)	8 (17,78%)
Utilizatori îndelungați	24 (24,74%)	13 (25,00%)	11 (24,44%)
Categoria pacientului în funcție de administrarea tratamentului biologic ($\chi^2 = 5,06$; $df=1$; $p=0,02$)			
Cu tratament biologic	10 (10,31%)	2 (3,85%)	8 (17,78%)
Fără tratament biologic	87 (89,69%)	50 (96,15%)	37 (82,22%)

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – ne semnificativ statistic ($p>0,05$); L₁ – lotul 1 prepubertari; lotul 2 pubertari; AJI – artrită juvenilă idiopatică; FPR – factori de prognostic rezervat

Tabelul A.3.2. Incidența subtipurilor de debut ale AJI în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă și sex

	Lotul de studiu (n=97)		Distribuția după vârstă				Distribuția după sexe			
			L ₁ – prepubertar (n=52)		L ₂ – pubertari (n=45)		Băieți (n=44)		Fete (n=53)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1 AJI sistemic	12	12,37	4	7,69	8	17,78	6	13,64	6	11,32
2 AJI oligoarticular	43	44,33	33	63,46	10	22,22	23	52,27	20	37,74
3 AJI poliarticular FR+	1	1,03	0	0,00	1	2,22	0	0,00	1	1,89
4 AJI poliarticular FR-	35	36,08	11	21,15	24	53,33	11	25,00	24	45,28
5 AJI asociat entezite	3	3,09	2	3,85	1	2,22	2	4,55	1	1,89
6 Artrita psoriazică	3	3,09	2	3,85	1	2,22	2	4,55	1	1,89
7 AJI nediferențiat	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

AJI – artrita juvenilă idiopatică; FR+ - seropozitivă; FR- - seronegativă.

Tabelul A.3.3. Indicatorii clinici și indicii de activitate ale AJI în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă și după sexe

		Lotul de studiu (n=97)	Distribuția după vârstă			Distribuția după sexe		
			L ₁ - prepubertari (n=52)	L ₂ - pubertari (n=45)	Valoarea statistică (L ₁ vs L ₂)	Băieți (n=44)	Fete (n=53)	Valoarea statistică (băieți vs fete)
1	Artralgiile (%)	78,35%	73,08%	84,44%		68,16%	86,79%	
2	NAD (nr articulații)	7,86±8,26 (Î 95%: 5,97; 9,73)	5,32±6,39 (Î 95%: 3,30; 7,33)	9,72±9,37 (Î 95%: 6,68; 12,76)	0,01	6,4±7,69 (Î 95%: 3,53; 9,27)	8,61±8,56 (Î 95%: 6,10; 11,13)	0,24
3	SVAD (mm)	59,74±20,32 (Î 95%: 55,13; 64,35)	60,51±23,39 (Î 95%: 52,93; 68,10)	57,44±19,16 (Î 95%: 51,23; 63,65)	0,52	61,67±18,58 (Î 95%: 54,73; 68,61)	58,30±21,99 (Î 95%: 51,84; 64,76)	0,47
4	Tumefiere articulară (%)	78,35 %	82,69%	73,33%		72,73%	83,02%	
5	NAT (nr articulații)	4,96±7,46 (Î 95%: 3,26; 6,66)	3,37±5,26 (Î 95%: 1,75; 4,99)	6,82±9,23 (Î 95%: 3,60; 10,04)	0,05	4,37±5,97 (Î 95%: 2,22; 6,53)	5,15±8,30 (Î 95%: 2,69; 7,62)	0,63
6	Redoare matinală (%)	62,89 %	57,69%	68,89%		61,36%	47,17%	
7	Durata (min)	70,90±73,14 (Î 95%: 52,17; 89,63)	74,67±74,54 (Î 95%: 46,83; 102,50)	67,25±72,81 (Î 95%: 40,55; 93,97)	0,69	55,80±81,54 (Î 95%: 25,89; 85,72)	76,32±63,62 (Î 95%: 54,13; 98,52)	0,26
8	EGB-P (mm)	53,09±24,55 (Î 95%: 48,15; 58,03)	53,08±26,24 (Î 95%: 45,77; 60,38)	53,11±22,74 (Î 95%: 46,28; 59,94)	0,99	51,36±26,02 (Î 95%: 43,45; 59,28)	54,53±23,42 (Î 95%: 48,07; 60,98)	0,53
9	EGB-M (mm)	49,79±25,41 (Î 95%: 44,67; 54,91)	49,23±26,11 (Î 95%: 41,96; 56,50)	50,44±24,85 (Î 95%: 51,23; 63,65)	0,81	47,27±25,91 (Î 95%: 39,39; 55,15)	51,89±25,04 (Î 95%: 44,98; 58,79)	0,37
10	DAS-28	3,74±1,56 (Î 95%: 3,43; 4,05)	3,47±1,57 (Î 95%: 3,03; 3,90)	4,06±1,51 (Î 95%: 3,61; 4,52)	0,06	3,31±1,59 (Î 95%: 2,83; 3,79)	4,10±1,46 (Î 95%: 3,70; 4,50)	0,01
11	JADAS-71	17,64±11,56 (Î 95%: 15,31; 19,97)	14,91±9,56 (Î 95%: 12,25; 17,57)	20,8±12,92 (Î 95%: 16,92; 24,62)	0,01	14,78±10,67 (Î 95%: 11,54; 18,03)	20,01±11,83 (Î 95%: 16,75; 23,28)	0,02

NAD – numărul articulațiilor dureroase; SVAD – scala vizuală analogă a durerii; NAT – numărul articulațiilor tumefiate; EGB-P – evaluarea globală a bolii de către pacient; EGB-M – evaluarea globală a bolii de către medic; DAS 28 (*disease activity score*) – scorul de activitate a bolii în 28 de articulații; JADAS 71 (*juvenile arthritis disease activity score*) – scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă în 71 de articulații

Tabelul A.3.4. Incidența și distribuția factorilor de prognostic rezervat al AJI în funcție de distribuția după gradul de activitate al bolii

	<i>Perioada de remisie</i>		<i>Activitate minimă</i>		<i>Activitate moderată</i>		<i>Activitate severă</i>		<i>Analiza statistică</i>
	<i>abs</i>	<i>%</i>	<i>abs</i>	<i>%</i>	<i>abs</i>	<i>%</i>	<i>abs</i>	<i>%</i>	
<i>1. Incidența FPR în subploturile de cercetare</i>									
FPR absenți	15	78,95%	14	70,00%	14	33,33%	1	6,25%	$\chi^2 = 25,87;$ df=1; p<0,0001
FPR prezenți	4	21,05%	6	30,00%	28	66,67%	15	93,75%	
<i>2. Distribuția FPR în subploturile de cercetare</i>									
Afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale	0	0,00%	1	5,00%	9	21,43%	4	25,00%	$\chi^2 = 2,56;$ df=6; p>0,05
Afectarea articulației coxofemorale	1	5,26%	3	15,00%	17	40,48%	11	68,75%	
Modificări radiologice constatate	4	21,05%	6	30,00%	27	64,29%	14	87,50%	

Tabelul A.3.5. Distribuția copiilor în lotul general de cercetare și în subloturile L₁ și L₂ conform indicatorilor antropometrici și nutriționali evaluați							
	<i>Total</i>		<i>L₁</i>		<i>L₂</i>		<i>Analiza statistică (L₁ vs L₂)</i>
	<i>abs</i>	<i>%</i>	<i>abs</i>	<i>%</i>	<i>abs</i>	<i>%</i>	
1. Evaluarea înălțimii (SD z scor)							
<-1.5SD	15	15,46%	5	9,62%	10	22,22%	$\chi^2 = 4,29; df=3; p>0,05$
[-1.5]..[-1.0]SD	10	10,31%	7	13,46%	3	6,67%	
[-1.0]..[+1.5]SD	69	71,13%	39	75,00%	30	66,67%	
>[+1.5]SD	3	3,09%	1	1,92%	2	4,44%	
2. Evaluarea greutateii (SD z scor)							
<-1.5SD	20	20,62%	9	17,31%	11	24,44 %	$\chi^2 = 2,05; df=3; p>0,05$
[-1.5]..[-1.0]SD	3	3,09%	2	3,85%	1	2,22%	
[-1.0]..[+1.5]SD	66	68,04%	38	73,08%	28	62,22%	
>[+1.5]SD	8	8,25%	3	5,77%	5	11,11%	
3. Evaluarea IMC (SD z scor)							
<-1.0SD	28	28,87%	15	28,85%	13	28,89%	$\chi^2 = 0,19; df=3; p>0,05$
[-1.0]..[+1.0]SD	59	60,82%	31	59,62%	28	62,22%	
[+1.0]..[+2.0]SD	10	10,31%	6	11,54%	4	8,89%	
>[+2.0]SD	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	

Tabelul A.3.6. Evaluarea taliei și velocimetriei creșterii în dependență de vârsta la debutul AJI			
Indicator al creșterii	Debut <3 ani	Debut >3 ani	Diferența statistică conform z-test (Z, z critic, valoarea p)
▪ Evaluarea taliei			
Înrolare (z scor, SD; Î 95%)	-0,69±1,4 [-1,33; -0,06]	-0,22±1,19 [-0,52; +0,07]	$z=-1,38; z\text{ critic}=1,64; p=0,08$
6 luni (z scor, SD; Î 95%)	-0,72±1,31 [-1,32; -0,12]	-0,17±1,29 [-0,46; +0,11]	$z=-1,70; z\text{ critic}=1,64; p=0,04$
12 luni (z scor, SD; Î 95%)	-0,76±1,97 [-1,40; -0,12]	-0,07±1,25 [-0,35; +0,20]	$z=-2,05; z\text{ critic}=1,64; p=0,01$
18 luni (z scor, SD; Î 95%)	-0,64±1,58 [-1,21; -0,06]	-0,06±1,13 [-0,34; +0,22]	$z=-1,87; z\text{ critic}=1,64; p=0,03$
▪ Velocimetria creșterii			
6 luni (Δ SD; Î 95%)	-0,02±0,38 [-0,20; +0,14]	+0,07±0,05 [+0,01; +0,13]	$z=-1,12; z\text{ critic}=1,64; p=0,1$
12 luni (Δ SD; Î 95%)	-0,06±0,50 [-0,29; +0,16]	+0,13±0,31 [+0,05; +0,21]	$z=-1,71; z\text{ critic}=1,64; p=0,04$
18 luni (Δ SD; Î 95%)	+0,05±0,30 [-0,19; +0,30]	+0,17±0,41 [+0,06; +0,27]	$z=-0,87; z\text{ critic}=1,64; p=0,1$

Tabelul A.3.7. Caracteristicile specifice AJI în funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici

A. Indicatorii demografici și specifici de boală în subloturile de cercetare în funcție de tratamentul cu GCS			
	G1 non-utilizatori n=57	G2 GCS tranzitor n=16	G3 GCS îndelungat n=24
Vârsta medie (ani)	10,89±0,56 [1,91 .. 17,94]	9,33±1,35 [1,56 .. 16,44]	10,99±0,94 [2,34 .. 17,31]
Vârsta la debutul AJI (ani)	7,42±0,62 [1,25 .. 14,8]	6,73±1,22 [0,51 .. 14,58]	5,66±0,70 [1,56 .. 13,8]
Durata bolii (ani)	4,24±0,66 [0,04 .. 15,35]	2,77±0,81 [0,06 .. 12,1]	5,32±0,81 [0,06 .. 13,58]

B. Variabilele categoriale specifice de boală în subloturile de cercetare în funcție de tratamentul cu GCS			
	G1 non-utilizatori n=57 abs / %	G2 GCS tranzitor n=16 abs / %	G3 GCS îndelungat n=24 abs / %
▪ În funcție de grupul de vârstă la înrolare în cercetare ($\chi^2 = 0,1$; df=2; p=0,95; NS)			
Grup de evaluare	prepubertar pubertar	31 54,39% 26 45,61%	8 50,00% 8 50,00%
			13 54,17% 11 45,83%
▪ În funcție de distribuția după sex ($\chi^2 = 1,61$; df=2; p=0,44; NS)			
Sexul	fete baieti	29 50,88% 28 49,12%	11 68,75% 5 31,25%
			13 54,17% 11 45,83%
▪ În funcție de categoria de vârstă la debutul AJI ($\chi^2 = 8,83$; df=4; p=0,06; NS)			
Vârsta la debutul AJI	<3 ani 3-10 ani >10 ani	12 21,05% 26 45,61% 19 33,33%	6 37,50% 4 25,00% 6 37,50%
			5 20,83% 17 70,83% 3 12,50%
▪ În funcție de categoria de durată a bolii ($\chi^2 = 2,66$; df=2; p=0,26; NS)			
Durata bolii	precoce stabilita	21 36,84% 36 63,16%	4 25,00% 12 75,00%
			5 20,83% 19 79,17%
▪ În funcție de subtipul de debut al AJI ($\chi^2 = 31,02$; df=12; p=0,001; puternic semnificativ statistic)			
Subtipul de debut al AJI	AJI sistemic AJI oligoarticular AJI poliarticular FR+ AJI poliarticular FR- AJI asociat entezite A.psoriatica	0 0,00% 32 56,14% 0 0,00% 20 35,09% 2 3,51% 3 5,26%	3 18,75% 5 31,25% 0 0,00% 7 43,75% 1 6,25% 0 0,00%
			9 37,50% 6 25,00% 1 4,17% 8 33,33% 0 0,00% 0 0,00%

	AJI nediferentiat	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
▪ În funcție de subgrupul corespunzător activității bolii ($\chi^2 = 16,43$; $df=6$; $p=0,01$; puternic semnificativ statistic)							
Activitatea bolii	remisie	12	21,05%	4	25,00%	3	12,50%
	minimă	16	28,07%	1	6,25%	3	12,50%
	moderată	26	45,61%	5	31,25%	11	45,83%
	severă	3	5,26%	6	37,50%	7	29,17%
▪ În funcție de prezența factorilor de prognostic rezervat ($\chi^2 = 13,97$; $df=2$; $p=0,0009$; puternic semnificativ statistic)							
FPR	FPR prezenți	23	40,35%	11	68,75%	20	83,33%
	FPR indiferenți	34	59,65%	5	31,25%	4	16,67%
▪ În funcție de statutul nutrițional la înrolarea în cercetare ($\chi^2 = 8,52$; $df=6$; $p=0,20$; NS)							
Statut nutrițional	normoponderal	38	66,67%	11	68,75%	9	37,50%
	subponderal	13	22,81%	4	25,00%	13	54,17%
	supraponderal	6	10,53%	1	6,25%	2	8,33%
	obezitate	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
▪ În funcție de pattern-ul creșterii pe parcursul monitorizării a 18 luni ($\chi^2 = 11,23$; $df=4$; $p=0,02$; semnificativ statistic)							
Patternul creșterii	regresie	5	9,26%	4	25,00%	0	0,00%
	stabil	46	85,19%	11	68,75%	21	91,30%
	catch-up	0	0,00%	1	6,25%	2	8,70%

Tabelul A.3.8. Compararea valorilor medii ale indicatorilor antropometrici în funcție de sex, vârstă, vârsta la debutul AJI, durata bolii, particularitățile de tratament

		<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>Z-test</i>	<i>Probabilitatea critică bilaterală P(Z<=z)</i>	<i>Z critic bidimensional</i>
a) În funcție de sex										
Masa (SDS)	F	-0,50	-0,4	-3,27	1,88	1,14	0,15	0,19	0,84	1,95
	B	-0,55	-0,04	-5,55	1,75	1,56	0,23			
Talía (SDS)	F	-0,23	0,08	-3,72	2,22	1,23	0,16	0,50	0,61	1,95
	B	0,37	-0,03	-4,82	2,41	1,33	0,20			
IMC (SDS)	F	-0,42	-0,21	-3,39	1,43	1,04	0,14	0,06	0,95	1,95
	B	-0,44	-0,28	-6,35	1,82	1,48	0,22			
b) În funcție de vârstă										
Masa (SDS)	L1	-0,472	-0,205	-4,33	1,88	1,16	0,16	0,4	0,68	1,95
	L2	-0,587	-0,32	-5,55	1,75	1,53	0,22			
Talía (SDS)	L1	-0,336	-0,035	-3,72	2,22	1,03	0,14	-0,31	0,75	1,95
	L2	-0,252	0,34	-4,82	2,41	1,51	0,22			
IMC (SDS)	L1	-0,384	-0,175	-6,35	1,82	1,34	0,18	0,44	0,65	1,95
	L2	-0,498	-0,41	-3,39	1,47	1,15	0,17			
c) În lotul L1, în funcție de sex										
Masa (SDS)	F	-0,64	-0,53	-3,27	1,88	1,24	0,23	-1,14	0,25	1,95
	B	-0,28	-0,03	-4,33	1,69	1,07	0,21			
Talía (SDS)	F	-0,42	-0,03	-3,72	2,22	1,31	0,25	-0,61	0,53	1,95
	B	-0,24	-0,18	-1,47	0,99	0,60	0,12			
IMC (SDS)	F	-0,45	-0,21	-3,37	1,43	1,12	0,21	-0,36	0,71	1,95
	B	-0,31	-0,11	-6,35	1,82	1,57	0,31			
d) În lotul L2, în funcție de sex										
Masa (SDS)	F	-0,34	-0,28	-3,02	1,1	1,03	0,20	1,12	0,26	1,95
	B	-0,91	-0,33	-5,55	1,75	2,02	0,46			
Talía (SDS)	F	-0,04	0,33	-2,65	1,71	1,12	0,22	1,00	0,31	1,95
	B	-0,53	0,39	-4,82	2,41	1,92	0,44			
IMC (SDS)	F	-0,40	-0,30	-3,39	1,07	0,98	0,19	0,58	0,55	1,95
	B	-0,62	-0,73	-3,2	1,47	1,37	0,31			
e) În funcție de vârsta la debutul bolii										
Masa (SDS)	<3ani	-0,77	-0,76	-3,27	1,88	1,35	0,28	-0,96	0,33	1,95
	>3ani	-0,45	-0,07	-5,55	1,75	1,34	0,15			
Talía (SDS)	<3ani	-0,61	-0,17	-3,72	2,22	1,42	0,30	-1,23	0,21	1,95
	>3ani	-0,20	0,03	-4,82	2,41	1,22	0,14			
IMC (SDS)	<3ani	-0,48	-0,49	-2,53	1,43	1,12	0,24	-0,18	0,85	1,95
	>3ani	-0,42	-0,21	-6,35	1,82	1,29	0,15			

f) În funcție de durata bolii (Lotul D1 – precoce; lotul D2 – stabilită)										
Masa (SDS)	D1	-0,32	-0,04	-2,58	1,75	0,87	0,16	1,17	0,24	1,95
	D2	-0,61	-0,28	-5,55	1,88	1,50	0,18			
Talía (SDS)	D1	+0,01	0,19	-2,21	1,4	0,80	0,14	1,95	0,05	1,95
	D2	-0,42	-0,23	-4,82	2,41	1,41	0,17			
IMC (SDS)	D1	-0,47	-0,3	-3,37	1,45	1,04	0,19	-0,20	0,83	1,95
	D2	-0,42	-0,18	-6,35	1,82	1,34	0,16			
g) În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici (Lotul D1 – cu tratament cu GCS; lotul D2 – fără tratament cu GCS)										
Masa (SDS)	G1	-1,16	-0,76	-5,55	1,49	1,52	0,24	-3,96	<0,00001	1,95
	G2	-0,07	0,03	-3,02	1,88	1,00	0,13			
Talía (SDS)	G1	-1,006	-0,92	-4,82	0,98	1,28	0,2	-4,95	<0,00001	1,95
	G2	0,20	0,34	-2,65	2,41	1,01	0,13			
IMC (SDS)	G1	-0,73	-0,25	-6,35	1,47	1,48	0,23	-1,85	0,06	1,95
	G2	-0,23	-0,26	-3,39	1,82	1,03	0,13			
h) În funcție de utilizarea tratamentului biologic										
Masa (SDS)	B1	-1,60	-0,84	-5,55	0,64	2,02	0,64	-1,84	0,06	1,95
	B2	-0,40	-0,16	-4,33	1,88	1,20	0,12			
Talía (SDS)	B1	-1,46	-1,68	-4,82	1,18	1,78	0,56	-2,26	<0,05	1,95
	B2	-0,16	0,08	-3,72	2,41	1,14	0,12			
IMC (SDS)	B1	-0,76	-0,56	-3,2	1,28	1,51	0,47	-0,73	0,46	1,95
	B2	-0,39	-0,23	-6,35	1,82	1,22	0,13			

Tabelul A.3.9. Indicatorii demografici, auxologici și paraclinici în subloturile de cercetare în funcție de tratamentul cu preparate biologice			
	B ₁ , cu tratament biologic (n=10)	B ₂ , fără tratament biologic (n=86)	Valoarea P (test ANOVA univariațional)
Vârsta	14,06	10,27	0,01
Vârsta la debut	7,35	6,66	0,61
Durata bolii	6,72	3,64	0,01
Masa, SDS, pt.0	-1,69	-0,40	0,006
Talía, SDS, pt.0	-1,46	-0,16	0,001
Talía, SDS, 6 luni	-1,36	-0,17	0,003
Talía, SDS, 12 luni	-1,20	-0,12	0,008
Talía, SDS, 18 luni	-1,05	-0,13	0,04
IMC, SDS, pt.0	-0,76	-0,39	0,38
IMC, SDS, 6 luni	-0,77	-0,45	0,45
IMC, SDS, 12 luni	-0,84	-0,38	0,23
IMC, SDS, 18 luni	-0,5	-0,31	0,64
DAS ₂₈	4,89	3,60	0,012
JADAS ₇₁	23,61	16,95	0,08

*p<0,05

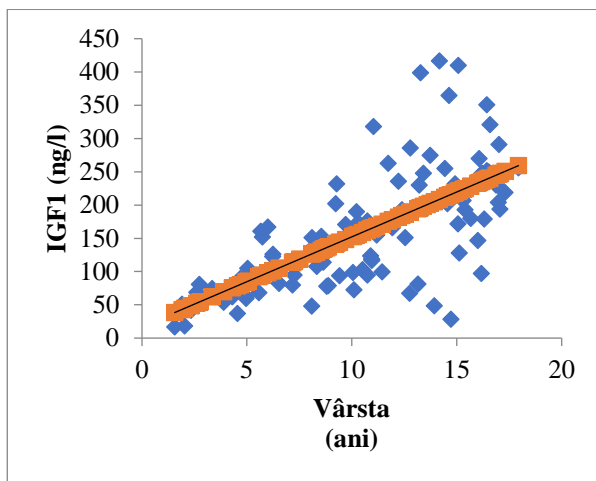
	p%	Lotul general de studiu	În funcție de vârstă		În funcție de sex	
			L1 - prepubertar	L2 - pubertar	Băieți	Fete
IGF-1, p%	<p0,1	13 (13,40%)	3 (5,77%)	10 (22,22%)	6 (13,64%)	7 (13,21%)
	p0,1..5	27 (27,84%)	12 (23,08%)	15 (33,33%)	10 (22,73%)	17 (32,08%)
	p5..10	8 (8,25%)	2 (3,85%)	6 (13,33%)	5 (11,36%)	3 (5,66%)
	p10..50	41 (42,27%)	29 (55,77%)	12 (26,67%)	18 (40,91%)	23 (43,40%)
	p50..90	7 (7,22%)	6 (11,54)	1 (2,22%)	5 (11,36%)	2 (3,77%)
	p90..95	1 (1,03%)	0	1 (2,22%)	0	1 (1,89%)
	>p95	0	0	0	0	0
IGF-BP3, p%	<p0,1	2 (2,06%)	1 (1,92%)	1 (2,22%)	1 (2,27%)	1 (1,89%)
	p0,1..5	3 (3,09%)	1 (1,92%)	2 (4,44%)	1 (2,27%)	2 (3,77%)
	p5..10	7 (7,22%)	5 (9,62%)	2 (4,44%)	4 (9,09%)	3 (5,66%)
	p10..50	15 (15,46%)	9 (17,31%)	6 (13,33%)	9 (20,45%)	6 (11,32%)
	p50..90	28 (28,47%)	13 (25,0%)	15 (33,33%)	9 (20,45%)	19 (35,85%)
	p90..95	42 (43,30%)	23 (44,23%)	19 (42,22%)	20 (45,45%)	22 (41,51%)
	>p95	0	0	0	0	0

Tabelul A.3.11. Corelații între IGF1 și IGF-BP3 și parametrii antropometrici, clinici și de laborator de monitorizare ai AJI

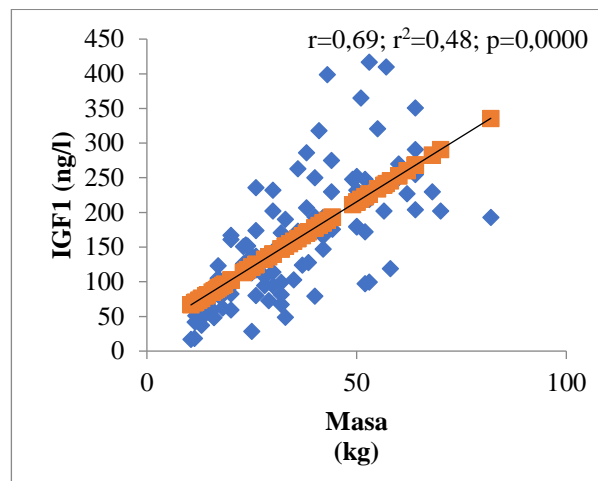
	IGF ₁ (ng/l)			IGF-BP ₃ (mg/l)		
	Lotul general	L ₁ prepubertari	L ₂ pubertari	Lotul general	L ₁ prepubertari	L ₂ pubertari
Vârstă	0,670	0,636	0,110	0,575	0,215	0,144
Vârsta la debutul AJI	0,476	0,399	0,120	0,293	0,308	-0,077
Durata bolii	0,271	0,242	-0,062	0,350	0,496	0,131
Masa (abs)	0,693	0,575	0,355	0,619	0,550	0,388
Talia (abs)	0,728	0,671	0,430	0,616	0,314	0,322
IMC (abs)	0,487	0,297	0,177	0,517	-0,242	0,350
NAD	0,076	-0,254	-0,071	-0,05	-0,114	-0,221
SVAD (mm)	-0,156	-0,160	-0,385	-0,12	-0,413	-0,272
NAT	-0,043	-0,369	-0,139	-0,175	-0,214	-0,256
EGBP (mm)	-0,276	-0,260	-0,473	-0,250	-0,341	-0,377
EGBM (mm)	-0,356	-0,356	-0,607	-0,351	-0,241	-0,502
DAS28	-0,104	-0,301	-0,322	-0,155	-0,309	-0,350
JADAS71	-0,081	-0,332	-0,327	-0,177	-0,206	-0,395
VSH	-0,228	-0,320	-0,321	-0,164	-0,337	-0,193
PCR	-0,275	-0,378	-0,379	-0,248	0,788	-0,253

Tabelul A.3.12. Corelații între IGF1, IGF-BP3 și parametrii antropometrici, clinici și de laborator de monitorizare ai AJI în dependență de vârstă și sex

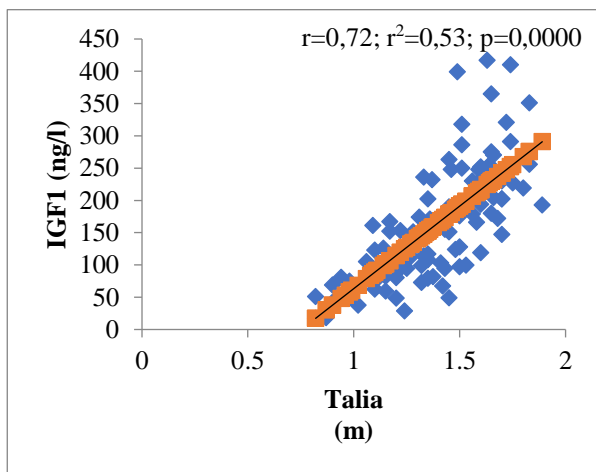
	<i>IGF₁ (ng/l)</i>				<i>IGF-BP₃ (mg/l)</i>			
	<i>L₁ prepubertari</i>		<i>L₂ pubertari</i>		<i>L₁ prepubertari</i>		<i>L₂ pubertari</i>	
	<i>Băieți</i>	<i>Fete</i>	<i>Băieți</i>	<i>Fete</i>	<i>Băieți</i>	<i>Fete</i>	<i>Băieți</i>	<i>Fete</i>
Vârstă	0,425	0,778	0,264	-0,139	0,048	0,390	0,343	-0,097
Vârsta la debutul AJI	0,145	0,598	0,222	0,118	0,278	0,324	0,077	-0,130
Durata bolii	0,258	0,257	-0,046	-0,158	0,325	0,608	0,121	0,090
Masa (abs)	0,373	0,675	0,517	0,153	0,352	0,685	0,553	0,222
Talia (abs)	0,373	0,816	0,618	0,167	0,352	0,411	0,553	0,047
IMC (abs)	0,398	0,331	0,244	0,087	0,202	-0,377	0,408	0,291
NAD	0,228	-0,293	-0,169	-0,039	0,138	-0,214	-0,251	-0,247
SVAD (mm)	-0,073	-0,194	-0,541	-0,252	-0,010	-0,586	-0,499	-0,086
NAT	-0,078	-0,469	-0,221	-0,114	0,138	-0,289	-0,337	-0,232
EGBP (mm)	-0,038	-0,294	-0,616	-0,292	-0,140	-0,462	-0,612	-0,141
EGBM (mm)	-0,187	-0,409	-0,697	-0,510	-0,186	-0,392	-0,675	-0,340
DAS28	-0,243	-0,350	-0,411	-0,293	-0,030	-0,441	-0,428	-0,336
JADAS71	-0,149	-0,397	-0,436	-0,332	0,065	-0,337	-0,480	-0,409
VSH	0,002	-0,424	-0,268	-0,339	-0,361	-0,347	-0,277	-0,043
PCR	-0,258	-0,424	-0,405	-0,297	0,793	0,796	-0,415	-0,060



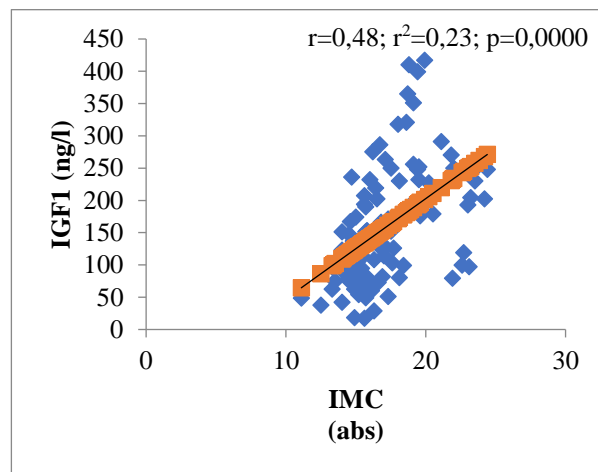
a. vârsta



b. masa



c. talia



d. IMC

Figura A.3.1. Valoarea predictivă a indicatorilor evaluați asupra valorii serice a IGF1: a. vârsta; b. masa; c. talia; d. IMC.

Legendă:

- ◆ IGF1 (ng/l)
- Predicted IGF1 (ng/l)
- Linear (Predicted IGF1 (ng/l))

Anexa 4. Tabele statistice de evaluare a pubertății

		<i>Băieți</i>		<i>Fete</i>		<i>Valoarea Statistică: Z test (B vs F); valoarea p</i>
		Stadiul de dezvoltare (M±DS)	Min.; Max.	Stadiul de dezvoltare (M±DS)	Min.; Max.	
<i>La înrolare în cercetare</i>	Pubarha	2,26±1,28	1; 4	2,76±0,65	1; 4	$z = -1,58; p = 0,05$
	Adrenarha	1,89±0,87	1; 3	2,38±0,85	1; 4	$z = -1,88; p < 0,05$
	Genitalia	2,52±1,21	1; 5	-	-	-
	Telarha	-	-	3,84±1,08	1; 5	-
	Stadiul Tanner	2,89±1,72	1; 6	4,65±1,12	1; 6	$z = -3,54; p < 0,0001$
<i>La 6 luni</i>	Stadiul Tanner	3,41±1,83	1; 6	4,92±1,05	2; 6	$z = -3,07; p < 0,001$
<i>La 12 luni</i>	Stadiul Tanner	3,81±1,79	1; 6	5,42±0,94	2; 6	$z = -3,31; p < 0,001$
<i>La 18 luni</i>	Stadiul Tanner	4,25±1,86	2; 6	5,52±0,89	2; 6	$z = -2,23; p < 0,01$

		<i>Băieți</i>		<i>Fete</i>		<i>Valoarea Statistică: Z test (B vs F); valoarea p</i>	
		Stadiul de dezvoltare (M±DS)	Min.; Max.	Stadiul de dezvoltare (M±DS)	Min.; Max.		
<i>AJI debut sistemic</i>	<i>La înrolare în cercetare</i>	Pubarha	2,4±1,34	1; 4	2,33±0,57	2; 3	$z = 0,09; p > 0,05$
		Adrenarha	2±1	1; 3	1,66±1,15	1; 3	$z = -1,58; p = 0,05$
		Genitalia	2,8±0,83	2; 4	-	-	-
		Telarha	-	-	3,33±0,33	3; 4	-
		Stadiul Tanner	3±1,41	1; 4	4±1	3; 5	$z = -1,16; p = 0,1$
	<i>La 6 luni</i>	Stadiul Tanner	3,8±1,3	2; 5	4±1	3; 5	$z = -0,24; p > 0,05$
<i>La 12 luni</i>	Stadiul Tanner	4,25±0,95	3; 5	5±1	4; 6	$z = -1,00; p > 0,05$	
<i>La 18 luni</i>	Stadiul Tanner	4,5±2,12	3; 6	5,33±0,57	5; 6	$z = -0,54; p > 0,05$	
<i>AJI oligoarticular</i>	<i>La înrolare în cercetare</i>	Pubarha	1,66±1,03	1; 3	2,6±0,54	2; 3	$z = -1,91; p < 0,1$
		Adrenarha	1,5±0,83	1; 3	2,2±0,83	1; 3	$z = -1,38; p < 0,1$
		Genitalia	1,66±1,03	1; 3	-	-	-
		Telarha	-	-	4±0,7	3; 5	-
		Stadiul Tanner	2±1,54	1; 4	4,75±0,95	4; 6	$z = -3,81; p < 0,0001$
	<i>La 6 luni</i>	Stadiul Tanner	2,6±2,19	1; 5	4,75±0,95	4; 6	$z = -2,22; p < 0,01$
<i>La 12 luni</i>	Stadiul Tanner	3,2±2,16	1; 6	5,25±0,5	5; 6	$z = -2,2; p < 0,01$	
<i>La 18 luni</i>	Stadiul Tanner	3,8±2,04	2; 6	5,66±0,57	5; 6	$z = -2,05; p < 0,05$	
<i>AJI poliartricular RF negativ</i>	<i>La înrolare în cercetare</i>	Pubarha	2,62±1,4	1; 4	2,93±0,68	1; 4	$z = -0,50; p > 0,05$
		Adrenarha	2,12±0,83	1; 3	2,62±0,71	1; 4	$z = -1,24; p = 0,1$
		Genitalia	3±1,3	1; 5	-	-	-
		Telarha	-	-	4,06±1,06	1; 5	-
		Stadiul Tanner	3,5±1,92	1; 6	4,75±1,18	1; 6	$z = -1,65; p < 0,05$
	<i>La 6 luni</i>	Stadiul Tanner	3,71±1,97	1; 6	5,06±1,06	2; 6	$z = -1,7; p < 0,05$
<i>La 12 luni</i>	Stadiul Tanner	4±2	1; 6	5,56±1,03	2; 6	$z = -1,88; p < 0,05$	
<i>La 18 luni</i>	Stadiul Tanner	4,6±1,94	2; 6	5,5±1,09	2; 6	$z = -0,99; p = 0,1$	

	<i>Băieți</i>				<i>Fete</i>			
	<i>Pubarha</i>	<i>Adrenarha</i>	<i>Genitalia</i>	<i>St. Tanner, pt0</i>	<i>Pubarha</i>	<i>Adrenarha</i>	<i>Telarha</i>	<i>St. Tanner, pt0</i>
<i>Vârsta (la înrolare), ani</i>	0,866	0,795	0,851	0,882	0,459	0,402	0,485	0,730
<i>Vârsta la debutul AJI, ani</i>	0,242	0,191	0,090	0,167	0,321	0,197	0,259	0,250
<i>Durata bolii, ani</i>	0,236	0,242	0,358	0,310	-0,148	-0,049	-0,082	0,011
<i>Masa (abs, kg)</i>	0,563	0,491	0,575	0,607	0,555	0,557	0,545	0,714
<i>Talia (abs, kg)</i>	0,749	0,690	0,707	0,751	0,732	0,686	0,774	0,824
<i>IMC (abs)</i>	0,061	0,005	0,136	0,137	0,288	0,271	0,248	0,444
<i>EGBP (abs, mm)</i>	-0,309	-0,343	-0,203	-0,262	-0,223	-0,334	-0,474	-0,397
<i>EGBM (abs, mm)</i>	-0,360	-0,418	-0,303	-0,338	-0,100	-0,266	-0,398	-0,360
<i>DAS28 (abs)</i>	-0,022	-0,026	-0,008	-0,027	0,110	0,036	-0,118	0,037
<i>JADAS71 (abs)</i>	-0,147	-0,090	-0,045	-0,126	0,158	0,034	-0,011	0,076
<i>VSH (abs, mm)</i>	0,099	0,084	0,051	0,059	-0,183	-0,081	-0,371	-0,092
<i>PCR (abs, U/L)</i>	-0,097	-0,212	-0,139	-0,063	-0,021	-0,035	-0,082	-0,019
<i>TSH (abs, μIU/ml)</i>	-0,378	-0,447	-0,500	-0,434	-0,043	0,028	0,023	-0,147
<i>Vol.gl.tiroide (abs, cm^3)</i>	0,198	0,166	0,272	0,175	0,341	0,392	0,433	0,352

	<i>Băieți</i>				<i>Fete</i>					
	<i>LH</i>	<i>FSH</i>	<i>Testosteron total</i>	<i>SH-BG</i>	<i>LH</i>	<i>FSH</i>	<i>Estradiol</i>	<i>Progesteron</i>	<i>Testosteron total</i>	<i>SH-BG</i>
<i>Vârsta (la înrolare), ani</i>	0,616	0,186	0,688	-0,345	0,056	0,073	0,109	0,109	0,144	-0,244
<i>Vârsta la debutul AJI, ani</i>	0,129	0,265	0,135	-0,255	-0,120	0,062	-0,002	-0,002	0,227	-0,203
<i>Durata bolii, ani</i>	0,214	-0,115	0,237	0,030	0,132	-0,035	0,039	0,039	-0,166	0,110
<i>Masa (abs, kg)</i>	0,669	0,708	0,684	-0,664	-0,044	-0,168	0,110	0,110	0,403	-0,206
<i>Talia (abs, kg)</i>	0,690	0,513	0,803	-0,667	0,080	-0,037	0,098	0,098	0,431	-0,255
<i>IMC (abs)</i>	0,346	0,655	0,203	-0,436	-0,149	-0,187	0,105	0,105	0,225	-0,129
<i>EGBP (abs, mm)</i>	-0,351	-0,156	-0,415	0,031	0,014	0,027	-0,023	-0,023	0,002	0,019
<i>EGBM (abs, mm)</i>	-0,481	-0,178	-0,506	0,167	0,055	0,262	-0,115	-0,115	-0,253	0,035
<i>DAS28 (abs)</i>	-0,273	-0,224	-0,220	-0,179	-0,039	-0,075	0,214	0,214	0,100	-0,049
<i>JADAS71 (abs)</i>	-0,263	-0,225	-0,230	-0,108	0,211	0,038	0,295	0,295	0,110	0,035
<i>VSH (abs, mm)</i>	-0,335	-0,313	-0,198	-0,096	-0,107	0,065	0,002	0,002	-0,281	0,090
<i>PCR (abs, U/L)</i>	-0,363	-0,364	-0,191	0,227	-0,151	0,235	-0,144	-0,144	-0,193	-0,103
<i>TSH (abs, μIU/ml)</i>	-0,189	-0,077	-0,189	-0,002	-0,133	0,260	-0,282	-0,282	0,409	-0,099
<i>Vol.gl.tiroide (abs, cm^3)</i>	0,171	0,343	0,231	-0,291	-0,159	0,075	-0,056	-0,056	0,656	-0,180

Tabelul A.4.5. Indicatorii demografici în subloturile de cercetare în funcție de stadiul Tanner				
		<i>T1</i> (n=10)	<i>T2</i> (n=15)	<i>T3</i> (n=20)
<i>Vârsta la înrolare în cercetare (ani)</i>	<i>m±DS</i>	12,67 ± 1,13	14,59 ± 1,73	15,92 ± 1,04
	<i>min; max</i>	11,03; 14,72	11,74; 17,09	14,17; 17,94
	<i>IÎ 95%</i>	11,86; 13,49	13,63; 15,55	15,43; 16,41
<i>Vârsta la debutul AJI (ani)</i>	<i>m±DS</i>	8,06 ± 3,61	8,96 ± 3,91	9,73 ± 4,35
	<i>min; max</i>	2,29; 13,8	1,11; 13,34	1,52; 14,8
	<i>IÎ 95%</i>	5,47; 10,65	6,79; 11,13	7,69; 11,77
<i>Durata bolii (ani)</i>	<i>m±DS</i>	4,65 ± 4,01	5,62 ± 4,76	6,19 ± 4,6
	<i>min; max</i>	0,12; 10,58	0,62; 13,58	0,13; 15,35
	<i>IÎ 95%</i>	1,77; 7,52	2,98; 8,25	4,03; 8,34
<i>Raport genderic (B:F)</i>		9	0,87	0,17
<i>Băieți (n, %)</i>		9 (90%)	7 (47%)	3 (15%)
<i>Fete (n, %)</i>		1 (10%)	8 (53%)	17 (85%)

Tabelul A.4.6. Indicatorii auxologici la înrolare în cercetare, velocimetria creșterii și valoarea lor statistică în subloturile de cercetare în funcție de stadiul Tanner					
		<i>T1</i> (n=10)	<i>T2</i> (n=15)	<i>T3</i> (n=20)	<i>Valoare statistică</i>
▪ <i>Evaluarea indicilor auxologici și IMC la înrolare în cercetare</i>					
Greutatea (SDS)	<i>m±DS</i>	-1,26 ± 2,11	-0,67 ± 1,68	-0,18 ± 0,91	T ₁ vs T ₂ : z = -0,74; p > 0,05
	<i>min; max</i>	-5,55; +1,49	-3,74; +1,75	-2,4; +1,1	T ₁ vs T ₃ : z = -1,53; p = 0,06
	<i>IÎ 95%</i>	-2,78; +0,24	-1,60; +0,25	-0,61; +0,24	T ₂ vs T ₃ : z = -1,00; p = 0,1
Talia (SDS)	<i>m±DS</i>	-1,28 ± 1,85	-0,54 ± 1,59	+0,48 ± 0,78	T ₁ vs T ₂ : z = -1,03; p = 0,1
	<i>min; max</i>	-4,82; +1,02	-3,2; +2,41	-1,03; +1,71	T ₁ vs T ₃ : z = -2,78; p < 0,002
	<i>IÎ 95%</i>	-2,61; +0,04	-1,42; +0,34	+0,11; +0,84	T ₂ vs T ₃ : z = -2,13; p < 0,01
IMC (SDS)	<i>m±DS</i>	-0,44 ± 1,27	-0,44 ± 1,20	-0,56 ± 1,11	T ₁ vs T ₂ : z = -0,00; p > 0,05
	<i>min; max</i>	-1,81; +1,47	-3,2; +1,45	-3,39; +1,07	T ₁ vs T ₃ : z = 0,23; p > 0,05
	<i>IÎ 95%</i>	-1,36; +0,46	-1,11; +0,21	-1,08; -0,03	T ₂ vs T ₃ : z = 0,28; p > 0,05
▪ <i>Velocimetria creșterii conform follow-up la 6, 12 și 18 luni</i>					
Talia la 6 luni (SDS)	<i>m±DS</i>	-1,34 ± 1,78	-0,49 ± 1,53	+0,47 ± 0,79	
	<i>min; max</i>	-4,57; 1,15	-2,92; +2,58	-1,06; +1,69	
	<i>IÎ 95%</i>	-2,71; +0,02	-1,34; +0,35	+0,09; +0,85	
Talia la 12 luni (SDS)	<i>m±DS</i>	-1,59 ± 1,93	-0,27 ± 1,49	+0,52 ± 0,75	
	<i>min; max</i>	-4,67; +0,82	-2,74; 2,47	-1,08; +1,68	
	<i>IÎ 95%</i>	-3,21; +0,02	-1,10; +0,54	+0,16; +0,89	
Talia la 18 luni (SDS)	<i>m±DS</i>	-1,49 ± 2,01	-0,03 ± 1,35	+0,46 ± 0,75	
	<i>min; max</i>	-5,04; +0,88	-2,02; +2,37	-1,09; 1,37	
	<i>IÎ 95%</i>	-3,17; +0,18	-0,89; +0,82	+0,04; +0,87	
<i>Valoare statistică</i>	<i>Pt.0 vs 6luni</i>	z = +0,07; p > 0,05	z = +0,07; p > 0,05	z = +0,03; p > 0,05	
	<i>Pt.0 vs 12luni</i>	z = +0,34; p > 0,05	z = -0,46; p > 0,05	z = -0,19; p > 0,05	
	<i>Pt.0 vs 18luni</i>	z = +0,22; p > 0,05	z = -0,89; p > 0,05	z = +0,07; p > 0,05	

Tabelul A.4.7. Valorile medii ale prolactinei în funcție de caracteristicile AJI																													
	Valoarea medie (mIU/l ± DS)	min., max. (mIU/l)	Î 95% (mIU/l)	Valoarea statistică (z test)																									
▪ În funcție de vârsta la debutul AJI																													
<3 ani*	270,76±179,83	29,9; 863	191,03; 350,50	* vs ** : z=1,21; z _{critic} =1,64, p=0,1																									
3-10 ani**	212,13±204,19	58,1; 1350	153,47; 270,78	* vs *** : z=2,76; z _{critic} =1,64, p=0,002																									
>10 ani***	159,04±64,21	1,85; 316	133,10; 184,98	** vs *** : z=1,67, z _{critic} =1,64, p=0,04																									
▪ În funcție de durata bolii																													
Precoce	157,89±71,97	1,85; 401	130,62; 185,15	z=-2,75, z _{critic} =1,64, p=0,002																									
Stabilită	233,93±199,66	29,9; 1350	185,60; 282,26																										
▪ În funcție de activitatea bolii																													
Remisie	178,74±118,44	29,9; 449	121,66; 235,83	Diferențe semnificativ statistic nu au fost constatate. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Remisie</th> <th>Minimă</th> <th>Moderată</th> <th>Severă</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Minimă</td> <td>p=0,46</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moderată</td> <td>p=0,09</td> <td>p=0,10</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Severă</td> <td>p=0,20</td> <td>p=0,22</td> <td>p=0,46</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Remisie	Minimă	Moderată	Severă	Remisie					Minimă	p=0,46				Moderată	p=0,09	p=0,10			Severă	p=0,20	p=0,22	p=0,46	
	Remisie	Minimă	Moderată		Severă																								
Remisie																													
Minimă	p=0,46																												
Moderată	p=0,09	p=0,10																											
Severă	p=0,20	p=0,22	p=0,46																										
Minimă	182,38±118,69	58,1; 475	126,83; 237,93																										
Moderată	233,38±203,41	1,85; 1350	169,99; 296,77																										
Severă	227,51±208,82	63; 863	116,24; 338,79																										

Tabelul A.4.8. Valorile medii ale prolactinei în funcție de particularitățile terapeutice în AJI				
	Valoarea medie (mIU/l ± DS)	min., max. (mIU/l)	Î 95% (mIU/l)	Valoarea statistică (z test)
▪ În funcție de răspunsul la tratament				
Responderi*	180,16±93,08	29,9; 449	87,08; 273,25	* vs ** : z=-1,94; z _{critic} =1,64, p=0,02
Non-responderi**	293,64±286,71	1,85; 1350	6,92; 580,36	* vs *** : z=-0,2; z _{critic} =1,64, p=0,4
Necompleanți***	188,27±138,90	63; 581	49,37; 272,21	** vs *** : z=-1,52, z _{critic} =1,64, p=0,06
▪ În funcție de tratamentul cu GCS				
G ₁ - Non-utilizatori	171,10±83,99	1,85; 401	148,81; 193,38	G ₁ vs G ₂ : z=-1,4; z _{critic} =1,64, p=0,08
G ₂ - GCS tranzitor	219,25±129,77	63; 581	150,09; 288,40	G ₁ vs G ₃ : z=-2,12; z _{critic} =1,64, p=0,01
G ₃ - GCS îndelungat	301,06±294,75	71; 1350	176,60; 425,52	G ₂ vs G ₃ : z=-1,19, z _{critic} =1,64, p=0,1
▪ În funcție de tratamentul biologic				
Cu tratament biologic	289,4±156,53	115; 577	177,42; 401,37	z=0,39; z _{critic} =1,64, p=0,3
Fără tratament biologic	202,21±175,33	1,85; 1350	164,84; 239,58	

Anexa 5. Tabele statistice de evaluare a funcției tiroidiene

Tabelul A.5.1. Manifestările clinice specifice disfuncției tiroidiene în lotul general de studiu și în funcție de distribuția după vârstă și după sexe

		Lotul de studiu (n=97)	Distribuția după vârstă			Distribuția după sexe		
			L ₁ - prepubertari (n=52)	L ₂ - pubertari (n=45)	L ₁ vs L ₂	Băieți (n=44)	Fete (n=53)	băieți vs fete
1	Palpitații	20 (20,61%)	5 (9,62%)	15 (33,33%)	$\chi^2 = 10,37$; df=5; p=0,06	4 (9,09%)	16 (30,19%)	$\chi^2 = 15,008$; df=5; p=0,01
2	Dereglări de termogeneză	27 (27,83%)	17 (32,69%)	10 (22,22%)		10 (22,73%)	17 (32,08%)	
3	Exoftalm	0	-	-		-	-	
4	Gușa tiroidiană	2 (2,06%)	0	2 (4,44%)		0	2 (3,77%)	
5	Eritem palmar	53 (54,63%)	30 (57,69%)	23 (51,11%)		17 (38,64%)	36 (67,92%)	
6	Hipertranspirație	37 (38,14%)	19 (36,54%)	18 (40,00%)		12 (27,27%)	25 (47,17%)	

Tabelul A.5.2. Incidența manifestărilor clinice specifice disfuncției tiroidiene în funcție de răspunsul la tratament, utilizarea GCS și tratamentului biologic în AJI

	Răspuns la tratament			Tratamentul cu GCS sistemici			Tratament biologic	
	Respon-deri (n=58)	Non-respon-deri (n=26)	Non-comple-anți (n=13)	G1 (n=57)	G2 (n=16)	G3 (n=24)	B1 (n=10)	B2 (n=87)
Palpitații	9 (15,52%)	6 (23,08%)	5 (38,46%)	12 (21,05%)	3 (18,75%)	5 (20,83%)	2 (20%)	18 (20,69%)
Dereglări de termogeneză	12 (20,69%)	12 (46,15%)	3 (23,08%)	12 (21,05%)	4 (25%)	11 (45,83%)	3 (30%)	24 (27,59%)
Exoftalm	0	0	0	0	0	0	0	0
Gușă tiroidiană	2 (3,45%)	0	0	2 (3,51%)	0	0	0	2 (2,30%)
Eritem palmar	27 (46,55%)	18 (69,23%)	8 (61,54%)	24 (42,11%)	13 (81,25%)	16 (66,67%)	4 (40%)	49 (56,32%)
Hipertranspirație	16 (27,59%)	14 (53,85%)	7 (53,85%)	16 (28,07%)	9 (56,25%)	12 (50%)	2 (20%)	35 (40,23%)
	$\chi^2 = 4,93$; df=10; p>0,05			$\chi^2 = 5,50$; df=10; p>0,05			$\chi^2 = 5,50$; df=10; p>0,05	

GCS – glucocorticosteroizi; G1 – non-utilizatori GCS; G2 – utilizatori tranzitori GCS; G3 – utilizatori îndelungați GCS; B1 – cu tratament biologic; B2 – fără tratament biologic.

Tabelul A.5.3. Pozitivitatea anticorpilor antitiroidieni la copiii cu AJI

	<i>AntiTPO (abs., %)</i>		<i>AntiTg (abs., %)</i>	
<i>Total</i>	4 (4,12%)		3 (3,09%)	
În dependență de sex				
<i>Băieți</i>	1 (2,27%)	<i>p>0,05</i>	2 (4,55%)	<i>p>0,05</i>
<i>Fete</i>	3 (5,66%)		1 (1,89%)	
În funcție de subtipul de debut al bolii				
<i>AJI sistemic</i>	0		0	
<i>AJI oligoarticular</i>	2 (4,65%)	<i>p>0,05</i>	1 (2,33%)	<i>p>0,05</i>
<i>AJI poliarticular (RFnegativ)</i>	2 (5,71%)		2 (5,71%)	
În funcție de categoria de vârstă la debutul AJI				
<i>Debut până la 3 ani</i>	1 (4,55%)	<i>p=0,5</i>	1 (4,55%)	<i>p=0,1</i>
<i>Debut între 3-10 ani</i>	1 (2,04%)		0	
<i>Debut >10 ani</i>	2 (7,69%)		2 (7,69%)	
În funcție de durata bolii				
<i>AJI precoce</i>	2 (6,90%)	<i>p>0,05</i>	3 (10,34%)	<i>p<0,01</i>
<i>AJI stabilită</i>	2 (2,94%)		0	
În funcție de răspunsul pacientului la tratament				
<i>Respondenți</i>	3 (5,17%)	<i>p>0,05</i>	1 (1,72%)	<i>p<0,05</i>
<i>Non-respondenți</i>	1 (3,85%)		0	
<i>Non-compleanți</i>	0		2 (15,38%)	
În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici				
<i>G1</i>	3 (5,26%)	<i>p>0,05</i>	2 (3,51%)	<i>p>0,05</i>
<i>G2</i>	1 (6,25%)		0	
<i>G3</i>	0		1 (4,17%)	
În funcție de utilizarea tratamentului biologic				
<i>B1</i>	1 (10,0%)	<i>p>0,05</i>	0	<i>p>0,05</i>
<i>B2</i>	3 (3,45%)		3 (3,45%)	

antiTPO – antitireoperoxidaza; antiTg – antitireoglobulina; GCS – glucocorticosteroizi; G1 – non-utilizatori GCS; G2 – utilizatori tranzitori GCS; G3 – utilizatori îndelungați GCS; B1 – cu tratament biologic; B2 – fără tratament biologic.

Tabelul A.5.4. Interpretarea testelor funcționale tiroidiene conform percentilelor după vârstă și sex în funcție de subloturile de cercetare

1. În funcție de sex				
<i>Variabile</i>	<i>Total (nr., %)</i>	<i>Băieți (nr., %)</i>	<i>Fete (nr., %)</i>	<i>Valoarea statistică</i>
1. TSH				
<2,5%p	1 (1,03%)	1 (2,27%)	0	Băieți vs fete: $\chi^2 = 7,26$; df=7 ; p= 0,40
2,5..10%p	12 (12,37%)	3 (6,82%)	9 (16,98%)	
10..25%p	19 (19,58%)	8 (18,18%)	11 (20,75%)	
25..50%p	25 (25,77%)	11 (25,00%)	14 (26,42%)	
50..75%p	20 (20,61%)	8 (18,18%)	12 (22,64%)	
75..90%p	9 (9,27%)	6 (13,64%)	3 (5,66%)	
90..97,5%p	10 (10,30%)	6 (13,64%)	4 (7,55%)	
>97,5%p	1 (1,03%)	1 (2,27%)	0	
2. ft4				
<2,5%p	2 (2,06%)	1 (2,27%)	1 (1,89%)	Băieți vs fete: $\chi^2 = 7,87$; df=7; p=0,34
2,5..10%p	7 (7,21%)	2 (4,55%)	5 (9,43%)	
10..25%p	20 (20,61%)	6 (13,64%)	14 (26,42%)	
25..50%p	32 (32,98%)	14 (31,82%)	18 (33,96%)	
50..75%p	21 (21,64%)	14 (31,82%)	7 (13,21%)	
75..90%p	12 (12,37%)	6 (13,64%)	6 (11,32%)	
90..97,5%p	3 (3,09%)	1 (2,27%)	2 (3,77%)	
>97,5%p	0	0	0	
3. ft3				
<2,5%p	1 (1,03%)	1 (2,27%)	0	Băieți vs fete: $\chi^2 = 8,19$; df=7; p=0,31
2,5..10%p	12 (12,37%)	6 (13,64%)	6 (11,32%)	
10..25%p	7 (7,21%)	0	7 (13,21%)	
25..50%p	7 (7,21%)	3 (6,82%)	4 (7,55%)	
50..75%p	10 (10,30%)	5 (11,36%)	5 (9,43%)	
75..90%p	20 (20,61%)	11 (25%)	9 (16,98%)	
90..97,5%p	14 (14,43%)	7 (15,91%)	7 (13,21%)	
>97,5%p	26 (26,80%)	11 (25%)	15 (28,30%)	
4. antiTPO				
Negativi	93 (95,87%)	43 (97,73%)	50 (94,34%)	Băieți vs fete: $\chi^2 = 0,69$; df=1; p=0,4
Elevați	4 (4,12%)	1 (2,27%)	2 (5,66%)	
5. antiTG				
Negativi	94 (96,90%)	42 (95,45%)	52 (98,11%)	Băieți vs fete: $\chi^2 = 0,56$; df=1; p=0,45
Elevați	3 (3,09%)	2 (4,55%)	1 (1,89%)	
2. În funcție de categoria de vârstă la debutul AJI				
<i>Variabile</i>	<i>Copii cu debut până la 3 ani (nr., %)</i>	<i>Copii cu debut între 3-10 ani (nr., %)</i>	<i>Copii cu debut >10 ani (nr., %)</i>	
1. TSH				
<2,5%p	0	1 (2,04%)	0	$\chi^2 = 17,43$; df=14; p=0,23
2,5..10%p	1 (4,55%)	6 (12,24%)	5 (19,23%)	
10..25%p	3 (13,64%)	12 (24,49%)	4 (15,38%)	
25..50%p	9 (40,91%)	7 (14,29%)	9 (34,62%)	
50..75%p	4 (18,18%)	12 (24,49%)	4 (15,38%)	
75..90%p	1 (4,55%)	7 (14,29%)	1 (3,85%)	
90..97,5%p	4 (18,18%)	4 (8,16%)	2 (7,69%)	
>97,5%p	0	0	2 (3,85%)	
2. ft4				
<2,5%p	0	2 (4,08%)	0	$\chi^2 = 15,28$; df=14; p=0,35
2,5..10%p	4 (18,18%)	2 (4,08%)	1 (3,85%)	

10..25%p	4 (18,18%)	12 (24,49%)	4 (15,38%)	
25..50%p	4 (18,18%)	16 (32,65%)	12 (46,15%)	
50..75%p	7 (31,82%)	7 (14,29%)	7 (26,92%)	
75..90%p	2 (9,09%)	8 (16,33%)	2 (7,69%)	
90..97.5%p	1 (4,55%)	2 (4,08%)	0	
>97,5%p	0	0	0	
3. ft3				
<2,5%p	0	1 (2,04%)	0	
2,5..10%p	0	7 (14,29%)	5 (19,23%)	
10..25%p	2 (9,09%)	3 (6,12%)	2 (7,69%)	
25..50%p	1 (4,55%)	2 (4,08%)	4 (15,38%)	$\chi^2 = 21,39$; df=14;
50..75%p	2 (9,09%)	3 (6,12%)	5 (19,23%)	p=0,09
75..90%p	2 (9,09%)	13 (26,53%)	5 (19,23%)	
90..97.5%p	4 (18,18%)	8 (16,33%)	2 (7,69%)	
>97,5%p	11 (50%)	12 (24,49%)	3 (11,54%)	
4. antiTPO				
Negativi	21 (95,45%)	48 (97,96%)	24 (92,31%)	$\chi^2 = 1,38$; df=2;
Elevați	1 (4,55%)	1 (2,04%)	2 (7,69%)	p=0,5
5. antiTG				
Negativi	21 (95,45%)	49 (100%)	24 (92,31%)	$\chi^2 = 3,55$; df=2;
Elevați	1 (4,55%)	0	3 (7,69%)	p=0,16

3. În funcție de statutul nutrițional

<i>Variabile</i>	<i>Subponderal (nr., %)</i>	<i>Normoponderal (nr., %)</i>	<i>Supraponderal (nr., %)</i>	<i>Obezitate (nr., %)</i>	
1. TSH					
<2,5%p	0	1 (3,33%)	0	0	
2,5..10%p	5 (8,62%)	6 (20,00%)	1 (11,11%)	0	
10..25%p	12 (20,69%)	5 (16,67%)	2 (22,22%)	0	
25..50%p	15 (25,86%)	8 (26,67%)	2 (22,22%)	0	$\chi^2 = 10,44$;
50..75%p	13 (22,41%)	6 (20,00%)	1 (11,11%)	0	df=21; p=0,97
75..90%p	6 (10,34%)	2 (6,67%)	1 (11,11%)	0	
90..97.5%p	7 (12,07%)	1 (3,33%)	2 (22,22%)	0	
>97,5%p	0 (%)	1 (3,33%)	0	0	
2. ft4					
<2,5%p	2 (3,45%)	0	0	0	
2,5..10%p	3 (5,17%)	2 (6,67%)	2 (22,22%)	0	
10..25%p	16 (27,59%)	4 (13,33%)	0	0	
25..50%p	18 (31,03%)	11 (36,67%)	3 (33,33%)	0	$\chi^2 = 13,58$;
50..75%p	11 (18,97%)	7 (23,33%)	3 (33,33%)	0	df=21; p=0,88
75..90%p	5 (8,62%)	6 (20,00%)	1 (11,11%)	0	
90..97.5%p	3 (5,17%)	0	0	0	
>97,5%p	0	0	0	0	
3. ft3					
<2,5%p	0	1 (3,33%)	0	0	
2,5..10%p	8 (13,79%)	4 (13,33%)	0	0	
10..25%p	5 (8,62%)	2 (6,67%)	0	0	
25..50%p	5 (8,62%)	1 (3,33%)	1 (11,11%)	0	$\chi^2 = 12,61$; df=21
50..75%p	7 (12,07%)	2 (6,67%)	1 (11,11%)	0	; p=0,92
75..90%p	9 (15,52%)	9 (30,0%)	2 (22,22%)	0	
90..97.5%p	9 (15,52%)	5 (16,67%)	0	0	
>97,5%p	15 (25,86%)	6 (20,00%)	5 (55,56%)	0	
4. antiTPO					
Negativi	54 (93,10%)	30 (100%)	9 (100%)	0	$\chi^2 = 2,80$; df=3;
Elevați	4 (6,90%)	0	0	0	p=0,42
5. antiTG					
Negativi	56 (96,55%)	29 (96,67%)	9 (100%)	0	$\chi^2 = 0,31$; df=3;
Elevați	2 (3,45%)	1 (3,33%)	0	0	p=0,95

4. În funcție de patternul creșterii

<i>Variabile</i>	<i>Regresie (nr., %)</i>	<i>Stabil (nr., %)</i>	<i>Catch-up al creșterii (nr., %)</i>	(%)
1. TSH				
<2,5%p	0	1 (1,52%)	0	$\chi^2 = 8,84; df=14; p=0,84$
2,5..10%p	0	8 (12,12%)	4 (21,05%)	
10..25%p	3 (37,50%)	13 (19,70%)	2 (10,53%)	
25..50%p	2 (25,0%)	17 (25,76%)	6 (31,58%)	
50..75%p	1 (12,5%)	15 (22,73%)	3 (15,79%)	
75..90%p	0	6 (9,09%)	2 (10,53%)	
90..97,5%p	2 (%)	5 (7,58%)	2 (10,53%)	
>97,5%p	0	1 (1,52%)	0	
2. ft4				
<2,5%p	0	1 (1,52%)	0	$\chi^2 = 21,31; df=14; p=0,09$
2,5..10%p	3 (37,50%)	1 (1,52%)	2 (10,53%)	
10..25%p	1 (12,5%)	16 (24,24%)	3 (15,79%)	
25..50%p	2 (25,0%)	24 (36,36%)	6 (31,58%)	
50..75%p	1 (12,5%)	14 (21,21%)	6 (31,58%)	
75..90%p	0	8 (12,12%)	2 (10,53%)	
90..97,5%p	1 (12,5%)	2 (3,03%)	0	
>97,5%p	0	0	0	
3. ft3				
<2,5%p	0	0	0	$\chi^2 = 15,92; df=14; p=0,31$
2,5..10%p	0	10 (15,15%)	2 (10,53%)	
10..25%p	0	3 (4,55%)	4 (21,05%)	
25..50%p	2 (25,0%)	4 (6,06%)	1 (5,26%)	
50..75%p	0	7 (10,61%)	2 (10,53%)	
75..90%p	1 (12,5%)	14 (21,21%)	5 (26,32%)	
90..97,5%p	1 (12,5%)	10 (15,15%)	3 (15,79%)	
>97,5%p	4 (50,00%)	18 (27,27%)	2 (10,53%)	
4. antiTPO				
Negativi	8 (100%)	63 (95,45%)	18 (94,74%)	$\chi^2 = 0,41; df=2; p=0,81$
Elevați	0	3 (4,55%)	1 (5,26%)	
5. antiTG				
Negativi	8 (100%)	63 (95,45%)	19 (100%)	$\chi^2 = 1,26; df=2; p=0,53$
Elevați	0	3 (4,55%)	0	

5. În funcție de durata bolii

<i>Variabile</i>	<i>Total (nr., %)</i>	<i>AJI precoce (nr., %)</i>	<i>AJI stabilită (nr., %)</i>	
1. TSH				
<2,5%p	1 (1,03%)	0	1 (1,47%)	$\chi^2 = 0,87; df=7; p=0,27$
2,5..10%p	12 (12,37%)	2 (6,90%)	10 (14,71%)	
10..25%p	19 (19,58%)	3 (10,34%)	16 (23,53%)	
25..50%p	25 (25,77%)	7 (24,14%)	18 (26,47%)	
50..75%p	20 (20,61%)	9 (31,03%)	11 (16,18%)	
75..90%p	9 (9,27%)	4 (13,79%)	5 (7,35%)	
90..97,5%p	10 (10,30%)	3 (10,34%)	7 (10,29%)	
>97,5%p	1 (1,03%)	6 (3,45%)	0	
2. ft4				
<2,5%p	2 (2,06%)	0	2 (2,94%)	$\chi^2 = 2,30; df=7; p=0,94$
2,5..10%p	7 (7,21%)	2 (6,90%)	5 (7,35%)	
10..25%p	20 (20,61%)	7 (24,14%)	13 (19,12%)	
25..50%p	32 (32,98%)	8 (27,59%)	24 (35,29%)	
50..75%p	21 (21,64%)	8 (27,59%)	13 (19,12%)	
75..90%p	12 (12,37%)	3 (10,34%)	9 (13,24%)	
90..97,5%p	3 (3,09%)	1 (3,45%)	2 (2,94%)	
>97,5%p	0	0	0	
7. ft3				

<2,5%p	1 (1,03%)	0	1 (1,47%)	
2,5..10%p	12 (12,37%)	2 (6,90%)	10 (14,71%)	
10..25%p	7 (7,21%)	2 (6,90%)	5 (7,35%)	
25..50%p	7 (7,21%)	1 (3,45%)	6 (8,82%)	$\chi^2 = 6,79; df=7;$
50..75%p	10 (10,30%)	5 (17,24%)	5 (7,35%)	$p=0,45$
75..90%p	20 (20,61%)	5 (17,24%)	15 (22,06%)	
90..97,5%p	14 (14,43%)	3 (10,34%)	11 (16,18%)	
>97,5%p	26 (26,80%)	11 (37,93%)	15 (22,06%)	
4. antiTPO				
Negativi	93 (95,87%)	27 (93,10%)	66 (97,06%)	$\chi^2 = 0,80; df=1;$
Elevați	4 (4,12%)	2 (6,90%)	3 (2,94%)	$p=0,36$
5. antiTG				
Negativi	94 (96,90%)	26 (89,66%)	68 (100%)	$\chi^2 = 7,25; df=1;$
Elevați	3 (3,09%)	3 (10,34%)	0	p<0,01

6. În funcție de subtipul de debut al bolii

<i>Variabile</i>	<i>AJI sistemic (nr., %)</i>	<i>AJI oligoarticular (nr., %)</i>	<i>AJI poliarticular RF negativ (nr., %)</i>	
1. TSH				
<2,5%p	1 (8,33%)	0	0	
2,5..10%p	1 (8,33%)	3 (6,98%)	6 (17,14%)	
10..25%p	3 (25,0%)	8 (18,6%)	8 (22,86%)	
25..50%p	2 (16,67%)	8 (18,6%)	12 (34,29%)	$\chi^2 = 22,20; df=14;$
50..75%p	3 (25,0%)	11 (25,58%)	5 (14,29%)	$p=0,07$
75..90%p	2 (16,67%)	4 (9,30%)	2 (5,71%)	
90..97,5%p	0	9 (20,93%)	1 (2,86%)	
>97,5%p	0	0	1 (2,86%)	
2. ft4				
<2,5%p	1 (8,33%)	1 (2,33%)	0	
2,5..10%p	0	2 (4,65%)	5 (14,29%)	
10..25%p	2 (16,67%)	11 (25,58%)	5 (14,29%)	
25..50%p	4 (33,33%)	13 (30,23%)	13 (37,14%)	$\chi^2 = 19,65; df=14;$
50..75%p	1 (8,33%)	13 (30,23%)	4 (11,43%)	$p=0,14$
75..90%p	4 (33,33%)	2 (4,65%)	6 (17,14%)	
90..97,5%p	0	1 (2,33%)	2 (5,71%)	
>97,5%p	0	0	0	
3. ft3				
<2,5%p	0	0	1 (2,86%)	
2,5..10%p	1 (8,33%)	5 (11,63%)	5 (14,29%)	
10..25%p	0	3 (6,98%)	3 (8,57%)	
25..50%p	1 (8,33%)	1 (2,33%)	5 (14,29%)	$\chi^2 = 9,56; df=14;$
50..75%p	2 (16,67%)	4 (9,30%)	4 (11,43%)	$p=0,79$
75..90%p	2 (16,67%)	8 (18,60%)	6 (17,14%)	
90..97,5%p	3 (25,0%)	7 (16,28%)	4 (11,43%)	
>97,5%p	3 (25,0%)	15 (34,88%)	7 (20,0%)	
4. antiTPO				
Negativi	12 (100%)	41 (95,35%)	33 (94,29%)	$\chi^2 = 0,69; df=2;$
Elevați	0	2 (4,65%)	2 (5,71%)	$p=0,70$
5. antiTG				
Negativi	12 (100%)	42 (97,67%)	33 (94,29%)	$\chi^2 = 1,16; df=2;$
Elevați	0 (%)	1 (2,33%)	A. (5,71%)	$p=0,55$

7. În funcție de activitatea bolii

<i>Variabile</i>	<i>Perioada de remisie (nr., %)</i>	<i>Activitatea bolii minimă (nr., %)</i>	<i>Activitatea bolii moderată (nr., %)</i>	<i>Activitatea bolii întăită (nr., %)</i>
6. TSH				
<2,5%p	0	0	1 (2,38%)	0
2,5..10%p	1 (5,26%)	3 (15,0%)	3 (7,14%)	5 (31,25%)

10..25%p	6 (31,58%)	3 (15,0%)	8 (19,05%)	2 (12,50%)	$\chi^2=13,94;$ $df=21 ; p=0,87$
25..50%p	4 (21,05%)	5 (25,0%)	10 (23,81%)	6 (37,50%)	
50..75%p	4 (21,05%)	7 (35,0%)	8 (19,05%)	1 (6,25%)	
75..90%p	1 (5,26%)	1 (5,0%)	6 (14,29%)	1 (6,25%)	
90..97,5%p	3 (15,79%)	1 (5,0%)	6 (14,29%)	0	
>97,5%p	0	0	0	1 (6,25%)	
7. ft4					
<2,5%p	1 (5,26%)	1 (5,0%)	0	0	$\chi^2=25,09;$ $df=21; p=0,24$
2,5..10%p	2 (10,53%)	3 (15,0%)	1 (2,38%)	1 (6,25%)	
10..25%p	3 (15,79%)	9 (45,0%)	6 (14,29%)	2 (12,50%)	
25..50%p	6 (31,58%)	5 (25,0%)	18 (42,86%)	3 (18,75%)	
50..75%p	6 (31,58%)	1 (5,0%)	11 (26,19%)	3 (18,75%)	
75..90%p	0	1 (5,0%)	5 (11,90%)	6 (37,50%)	
90..97,5%p	1 (5,26%)	0	1 (2,38%)	1 (6,25%)	
>97,5%p	0	0	0	0	
8. ft3					
<2,5%p	0	1 (5,0%)	0	0	$\chi^2=14,23;$ $df=21; p=0,85$
2,5..10%p	1 (5,26%)	2 (10,0%)	5 (11,90%)	4 (25,0%)	
10..25%p	1 (5,26%)	1 (5,0%)	4 (9,52%)	1 (6,25%)	
25..50%p	0	2 (10,0%)	4 (9,52%)	1 (6,25%)	
50..75%p	1 (5,26%)	2 (10,0%)	5 (11,90%)	2 (12,50%)	
75..90%p	7 (36,84%)	4 (20,0%)	8 (19,05%)	1 (6,25%)	
90..97,5%p	2 (10,53%)	3 (15,0%)	7 (16,67%)	2 (12,50%)	
>97,5%p	7 (36,84%)	5 (25,0%)	9 (21,43%)	5 (31,25%)	
9. antiTPO					
Negativi	19 (100%)	19 (95,0%)	40 (95,24%)	15 (93,75%)	$\chi^2=3,53; df=3;$ $p=0,31$
Elevați	0	1 (5,0%)	2 (4,76%)	1 (6,25%)	
10. antiTG					
Negativi	19 (100%)	19 (%)	41 (97,62%)	15 (93,75%)	$\chi^2=3,55; df=3;$ $p=0,31$
Elevați	0	1 (5,0%)	1 (2,38%)	1 (6,25%)	

8. Categoria pacientului conform răspunsului la tratament

<i>Variabile</i>	<i>Responderi (nr., %)</i>	<i>Non-responderi (nr., %)</i>	<i>Non-compleanți (nr., %)</i>	
A. TSH				
<2,5%p	0	1 (3,85%)	0	$\chi^2=15,91; df=14;$ $p=0,31$
2,5..10%p	6 (10,34%)	4 (15,38%)	2 (15,38%)	
10..25%p	13 (22,41%)	5 (19,23%)	1 (7,69%)	
25..50%p	14 (24,14%)	6 (23,08%)	5 (38,46%)	
50..75%p	13 (22,41%)	5 (19,23%)	2 (15,38%)	
75..90%p	5 (8,62%)	4 (15,38%)	0	
90..97,5%p	7 (12,07%)	1 (3,85%)	2 (15,38%)	
>97,5%p	0	0	1 (7,69%)	
B. ft4				
<2,5%p	0	1 (3,85%)	1 (7,69%)	$\chi^2=27,07; df=14;$ $p=0,01$
2,5..10%p	3 (5,17%)	1 (3,85%)	3 (23,08%)	
10..25%p	17 (29,31%)	2 (7,69%)	1 (7,69%)	
25..50%p	20 (34,48%)	8 (30,77%)	4 (30,77%)	
50..75%p	14 (24,14%)	7 (26,92%)	0	
75..90%p	3 (5,17%)	5 (19,23%)	4 (30,77%)	
90..97,5%p	1 (1,72%)	2 (7,69%)	0	
>97,5%p	0	0	0	
C. ft3				
<2,5%p	1 (1,72%)	0	0	$\chi^2=14,29; df=14;$ $p=0,42$
2,5..10%p	6 (10,34%)	2 (7,69%)	4 (30,77%)	
10..25%p	3 (5,17%)	3 (11,54%)	1 (7,69%)	
25..50%p	3 (5,17%)	2 (7,69%)	2 (15,38%)	
50..75%p	5 (8,62%)	3 (11,54%)	2 (15,38%)	
75..90%p	15 (25,86%)	4 (15,38%)	1 (7,69%)	

90..97.5%p	11 (18,97%)	2 (7,69%)	1 (7,69%)	
>97,5%p	14 (24,14%)	10 (38,46%)	2 (15,38%)	
D. antiTPO				
Negativi	55 (94,83%)	25 (96,15%)	13 (100%)	$\chi^2 = 0,72; df=2;$
Elevați	3 (5,17%)	1 (3,85%)	0	$p=0,69$
E. antiTG				
Negativi	57 (98,28%)	26 (100%)	11 (84,62%)	$\chi^2 = 7,74; df=2;$
Elevați	1 (1,72%)	0	2 (15,38%)	p=0,02

9. În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS sistemici

Variabile	Non-utilizatori (nr., %)	Utilizatori tranzitori (nr., %)	Utilizatori îndelungați (nr., %)	
a) TSH				
<2,5%p	0	0	1 (4,17%)	
2,5..10%p	5 (8,77%)	4 (25,0%)	3 (12,50%)	
10..25%p	12 (21,05%)	3 (18,75%)	4 (16,67%)	
25..50%p	14 (24,56%)	6 (37,50%)	5 (20,836%)	$\chi^2 = 15,79; df=14;$
50..75%p	13 (22,81%)	3 (18,75%)	4 (16,67%)	$p=0,32$
75..90%p	5 (8,77%)	0	4 (16,67%)	
90..97.5%p	8 (14,04%)	0	2 (8,33%)	
>97,5%p	0 (%)	0	1 (4,17%)	
b) FT4				
<2,5%p	1 (1,75%)	0	1 (4,17%)	
2,5..10%p	5 (8,77%)	2 (12,50%)	0	
10..25%p	13 (22,81%)	3 (18,75%)	4 (16,67%)	
25..50%p	21 (36,84%)	3 (18,75%)	8 (33,33%)	$\chi^2 = 12,27; df=14;$
50..75%p	13 (22,81%)	4 (25,0%)	4 (16,67%)	$p=0,58$
75..90%p	3 (5,26%)	3 (18,75%)	6 (25,00%)	
90..97.5%p	1 (1,75%)	1 (6,25%)	1 (4,17%)	
>97,5%p	0	0	0	
c) FT3				
<2,5%p	1 (1,75%)	0	0	
2,5..10%p	7 (12,28%)	2 (12,50%)	3 (12,50%)	
10..25%p	2 (3,51%)	2 (12,50%)	3 (12,50%)	
25..50%p	4 (7,02%)	2 (12,50%)	1 (4,17%)	$\chi^2 = 9,98; df=14;$
50..75%p	6 (10,53%)	0	4 (16,67%)	$p=0,76$
75..90%p	15 (26,32%)	2 (12,50%)	3 (12,50%)	
90..97.5%p	8 (14,04%)	2 (12,50%)	4 (16,67%)	
>97,5%p	14 (24,56%)	6 (37,50%)	6 (25,00%)	
d) antiTPO				
Negativi	54 (94,74%)	15 (93,75%)	24 (100%)	$\chi^2 = 1,40; df=2;$
Elevați	3 (5,26%)	1 (6,25%)	0	$p=0,49$
e) antiTG				
Negativi	55 (96,49%)	16 (100%)	23 (95,83%)	$\chi^2 = 0,63; df=2;$
Elevați	2 (3,51%)	0	1 (4,17%)	$p=0,72$

10. În funcție de utilizarea tratamentului biologic

Variabile	Total (nr., %)	B ₁ - cu tratament biologic (nr., %)	B ₂ - fără tratament biologic (nr., %)	
a) TSH				
<2,5%p	1 (1,03%)	1 (10,0%)	0	
2,5..10%p	12 (12,37%)	2 (20,0%)	10 (11,49%)	
10..25%p	19 (19,58%)	2 (20,0%)	17 (19,54%)	
25..50%p	25 (25,77%)	3 (30,0%)	22 (25,29%)	B_1 vs $B_2:$
50..75%p	20 (20,61%)	0	20 (22,99%)	$\chi^2 = 14,24; df=7;$
75..90%p	9 (9,27%)	2 (20,0%)	7 (8,05%)	p=0,04
90..97.5%p	10 (10,30%)	0	10 (11,49%)	
>97,5%p	1 (1,03%)	0	1 (1,15%)	
b) FT4				

<2,5%p	2 (2,06%)	1 (10,0%)	1 (1,15%)	B ₁ vs B ₂ : $\chi^2 = 10,86$; df=7; p=0,14
2,5..10%p	7 (7,21%)	0	7 (8,05%)	
10..25%p	20 (20,61%)	0	20 (22,99%)	
25..50%p	32 (32,98%)	4 (40,0%)	28 (32,18%)	
50..75%p	21 (21,64%)	2 (20,0%)	19 (21,84%)	
75..90%p	12 (12,37%)	3(30,0%)	9 (10,34%)	
90..97,5%p	3 (3,09%)	0	3 (3,45%)	
>97,5%p	0	0	0	
c) ft3				
<2,5%p	1 (1,03%)	0	1 (1,15%)	B ₁ vs B ₂ : $\chi^2 = 16,53$; df=7; p=0,02
2,5..10%p	12 (12,37%)	0	12 (13,79%)	
10..25%p	7 (7,21%)	0	7 (8,05%)	
25..50%p	7 (7,21%)	3(30,0%)	4 (4,60%)	
50..75%p	10 (10,30%)	3(30,0%)	7 (8,05%)	
75..90%p	20 (20,61%)	1 (10,0%)	19 (21,84%)	
90..97,5%p	14 (14,43%)	2 (20,0%)	12 (13,79%)	
>97,5%p	26 (26,80%)	1 (10,0%)	25 28,74%)	
d) antiTPO				
Negativi	93 (95,87%)	9 (90,0%)	84 (96,55%)	B ₁ vs B ₂ : $\chi^2 = 0,97$; df=1; p=0,32
Elevați	4 (4,12%)	1 (10,0%)	2 (3,45%)	
e) antiTG				
Negativi	94 (96,90%)	10 (100%)	84 (96,55%)	B ₁ vs B ₂ : $\chi^2 = 0,35$; df=1; p=0,55
Elevați	3 (3,09%)	0	3 (3,45%)	

Tabelul A.5.5. Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide la copiii cu AJI

	<i>TSH</i> (abs, μ IU/ml)	<i>fT4</i> (abs, pmol/l)	<i>fT3</i> (abs, pmol/l)	<i>Volumul</i> <i>estimat</i> (abs, cm ³)	<i>TSH</i> (per%)	<i>fT4</i> (per%)	<i>fT3</i> (per%)	<i>Volumul</i> <i>estimat</i> (SDS)
<i>TSH</i> (abs, μ IU/ml)	1							
<i>fT4</i> (abs, pmol/l)	0,103	1						
<i>fT3</i> (abs, pmol/l)	0,324	0,098	1					
<i>Volumul estimat</i> (abs, cm ³)	-0,077	-0,281	-0,341	1				
<i>TSH</i> (per%)	0,936	0,010	0,228	0,056	1			
<i>fT4</i> (per%)	0,015	0,955	0,050	-0,187	-0,035	1		
<i>fT3</i> (per%)	0,221	0,062	0,752	-0,282	0,133	0,002	1	
<i>Volumul estimat</i> (cm ³)	0,040	0,028	-0,147	0,446	0,102	0,029	0,028	1

Tabelul A.5.6. Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide față de indicatorii AJI la copii

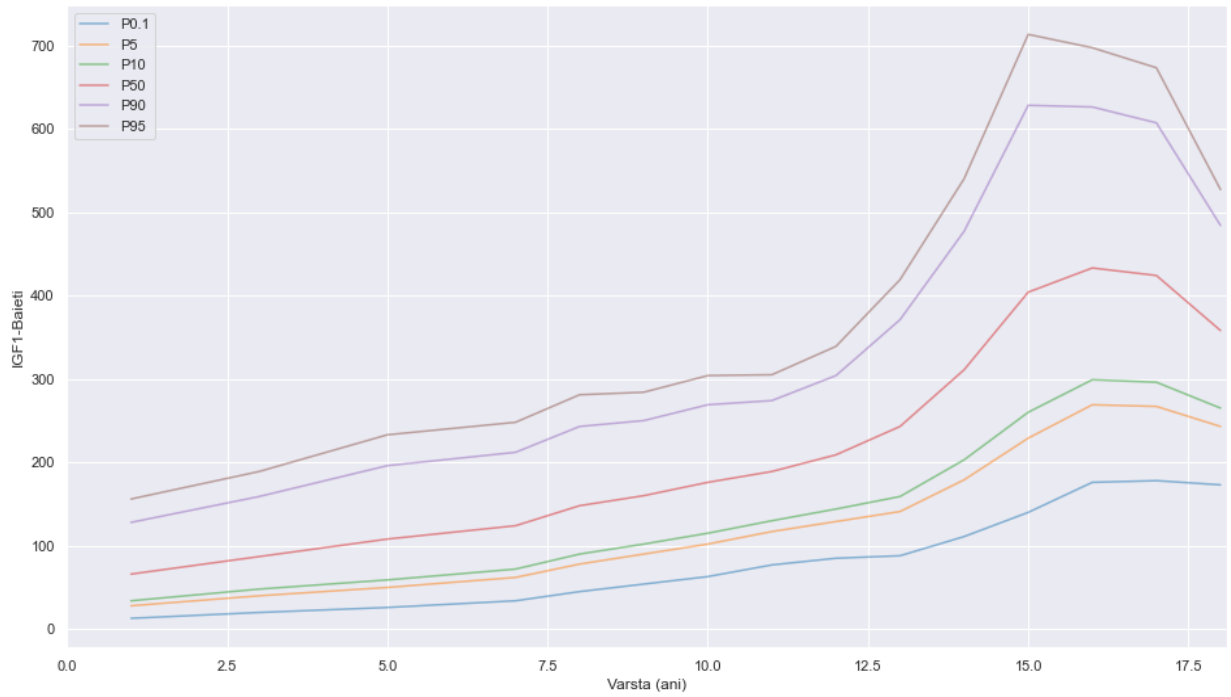
	<i>TSH</i> (abs, μ IU/ml)	<i>fT4</i> (abs, pmol/l)	<i>fT3</i> (abs, pmol/l)	<i>Volumul</i> <i>estimat</i> (abs, cm ³)	<i>TSH</i> (per%)	<i>fT4</i> (per%)	<i>fT3</i> (per%)	<i>Volumul</i> <i>estimat</i> (SDS)
<i>Sex</i>	0,199	-0,104	-0,212	0,748	-0,076	-0,203	-0,170	0,128
<i>Categorii de vârstă</i> (subloturi L ₁ ,L ₂)	-0,386	-0,264	-0,437	0,618	-0,229	-0,121	-0,406	0,185
<i>Vârsta</i> (abs)	-0,318	0,146	-0,314	0,288	-0,104	-0,176	-0,254	0,135
<i>Vârsta la debut AJI</i> (abs)	-0,150	-0,218	-0,417	0,731	-0,112	0,236	-0,229	0,069
<i>Durata bolii</i> (abs)	-0,222	-0,347	-0,432	0,586	-0,116	0,231	0,021	0,046
<i>Masa, pt0</i> (abs)	-0,257	-0,334	-0,287	0,032	-0,146	0,137	-0,055	0,040
<i>Talia, pt0</i> (abs)	-0,243	-0,285	-0,135	0,077	-0,116	0,263	0,221	0,028
<i>IMC, pt0</i> (abs)	-0,192	0,220	-0,210	-0,101	-0,078	0,015	0,062	-0,147
<i>DAS-28</i>	-0,151	0,196	0,078	-0,145	0,936	0,955	0,752	0,446
<i>JADAS-71</i>	-0,205	0,156	-0,067	-0,077	0,010	0,050	-0,282	0,102
<i>VSH</i> (abs, mm/h)	-0,120	0,292	0,324	-0,281	0,228	-0,187	0,133	0,029
<i>PCR</i> (abs, U/L)	-0,085	0,103	0,098	-0,341	0,056	-0,035	0,002	0,028

Tabelul A.5.7. Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide față de indicatorii AJI în funcție de vârsta și sexul copiilor

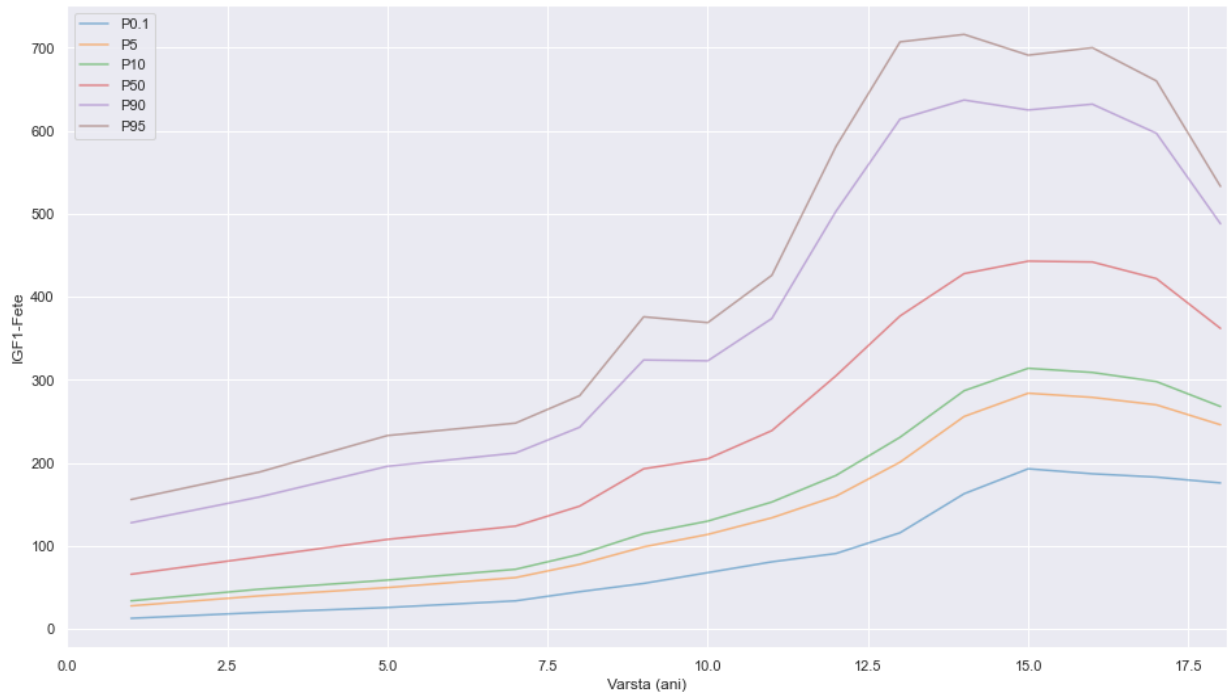
	L1 - prepubertari				L2 - pubertari			
	<i>TSH (abs, μIU/ml)</i>	<i>ft4 (abs, pmol/l)</i>	<i>ft3 (abs, pmol/l)</i>	<i>Volumul estimat (abs, cm3)</i>	<i>TSH (abs, μIU/ml)</i>	<i>ft4 (abs, pmol/l)</i>	<i>ft3 (abs, pmol/l)</i>	<i>Volumul estimat (abs, cm3)</i>
<i>Sex</i>	0,162	0,066	-0,232	0,195	0,235	0,220	0,426	-0,204
<i>Vârsta (abs)</i>	0,168	-0,283	-0,149	0,532	-0,323	0,154	-0,303	0,190
<i>Vârsta la debut AJI (abs)</i>	0,036	-0,174	-0,285	0,273	0,121	0,241	0,143	0,185
<i>Durata bolii (abs)</i>	0,113	-0,093	0,117	0,276	-0,242	-0,157	-0,251	-0,091
<i>Masa, pt0 (abs)</i>	0,208	-0,296	-0,135	0,716	-0,101	-0,180	-0,196	0,405
<i>Talia, pt0 (abs)</i>	0,150	-0,318	-0,148	0,629	-0,028	-0,041	-0,225	0,347
<i>IMC, pt0 (abs)</i>	0,221	-0,034	-0,058	0,478	-0,176	-0,304	-0,080	0,293
<i>DAS-28</i>	-0,181	0,242	-0,038	-0,253	0,052	0,341	-0,109	0,051
<i>JADAS-71</i>	-0,194	0,262	-0,064	-0,272	-0,051	0,308	-0,215	0,028
<i>VSH (abs, mm/h)</i>	-0,191	0,108	0,022	-0,180	-0,029	0,237	0,253	-0,087
<i>PCR (abs, U/L)</i>	-0,278	0,290	-0,138	-0,278	0,187	0,321	0,065	-0,079

	Băieți				Fete			
	<i>TSH (abs, μIU/ml)</i>	<i>ft4 (abs, pmol/l)</i>	<i>ft3 (abs, pmol/l)</i>	<i>Volumul estimat (abs, cm3)</i>	<i>TSH (abs, μIU/ml)</i>	<i>ft4 (abs, pmol/l)</i>	<i>ft3 (abs, pmol/l)</i>	<i>Volumul estimat (abs, cm3)</i>
<i>Categorii de vârstă (subloturi L1,L2)</i>	-0,325	-0,182	-0,235	0,598	-0,444	-0,319	-0,553	0,649
<i>Vârsta (abs)</i>	-0,374	-0,204	-0,322	0,633	-0,284	-0,353	-0,525	0,725
<i>Vârsta la debut AJI (abs)</i>	-0,108	-0,282	-0,144	0,494	-0,258	-0,025	-0,394	0,497
<i>Durata bolii (abs)</i>	-0,371	0,077	-0,274	0,218	-0,061	-0,379	-0,196	0,318
<i>Masa, pt0 (abs)</i>	-0,338	-0,298	-0,301	0,643	-0,199	-0,391	-0,481	0,816
<i>Talia, pt0 (abs)</i>	-0,341	-0,313	-0,370	0,642	-0,189	-0,365	-0,470	0,785
<i>IMC, pt0 (abs)</i>	-0,288	-0,150	-0,099	0,404	-0,113	-0,387	-0,375	0,685
<i>DAS-28</i>	0,001	0,150	-0,331	0,271	-0,225	0,371	-0,055	-0,113
<i>JADAS-71</i>	0,030	0,159	-0,338	0,292	-0,354	0,294	-0,171	-0,030
<i>VSH (abs, mm/h)</i>	-0,208	0,067	-0,052	0,280	0,005	0,258	0,137	-0,294
<i>PCR (abs, U/L)</i>	-0,088	0,259	-0,167	0,093	-0,071	0,333	-0,028	-0,263

Anexa 6. Grafice centilice de interpretare a analizelor hormonale la copii

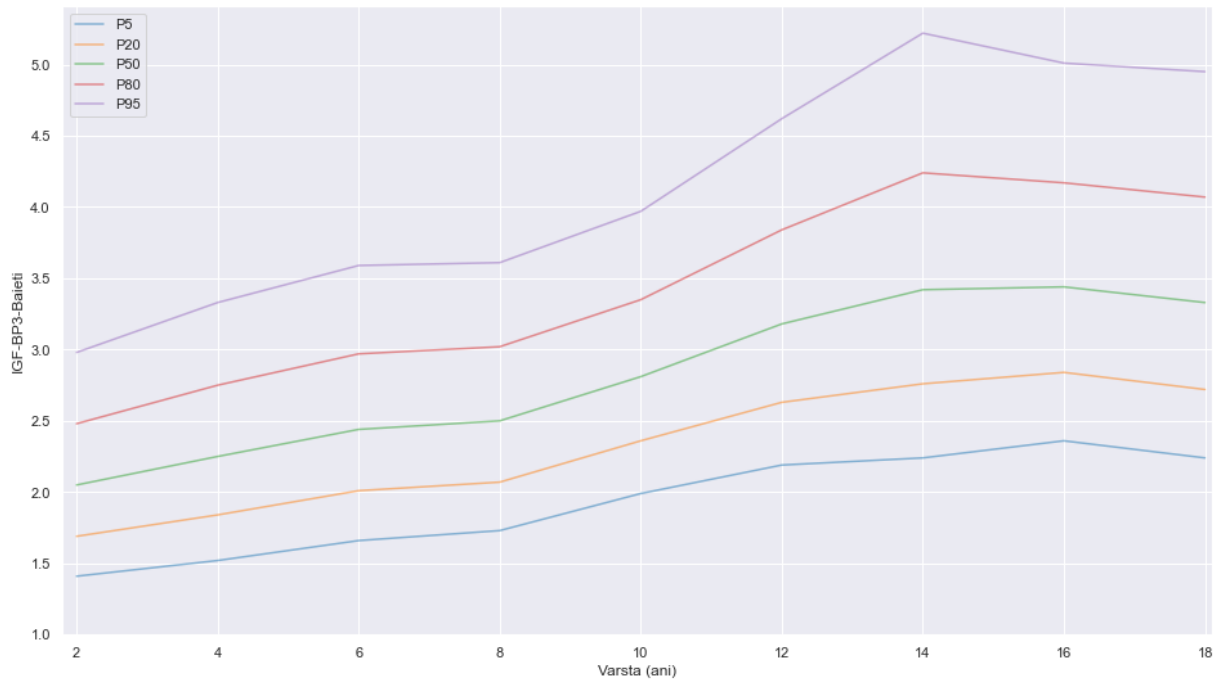


a. băieți

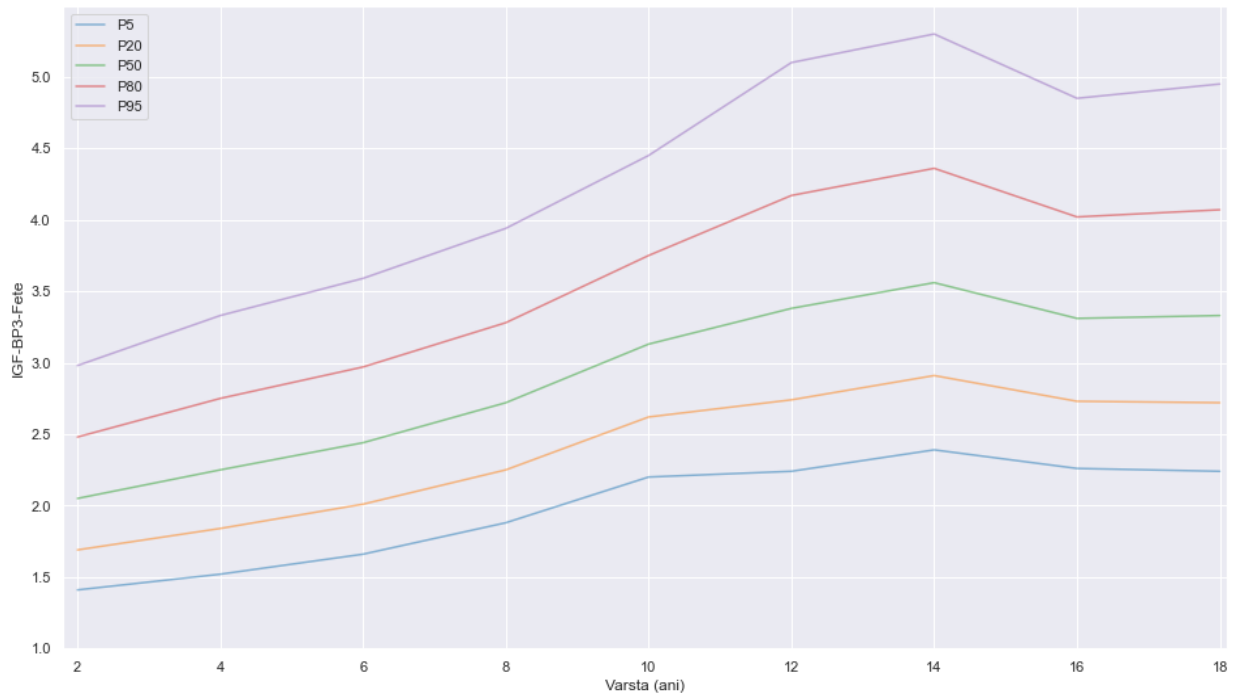


b. fete

Figura A.6.1. Graficul centilic de interpretare a IGF₁ la copii: a. băieți; b. fete.

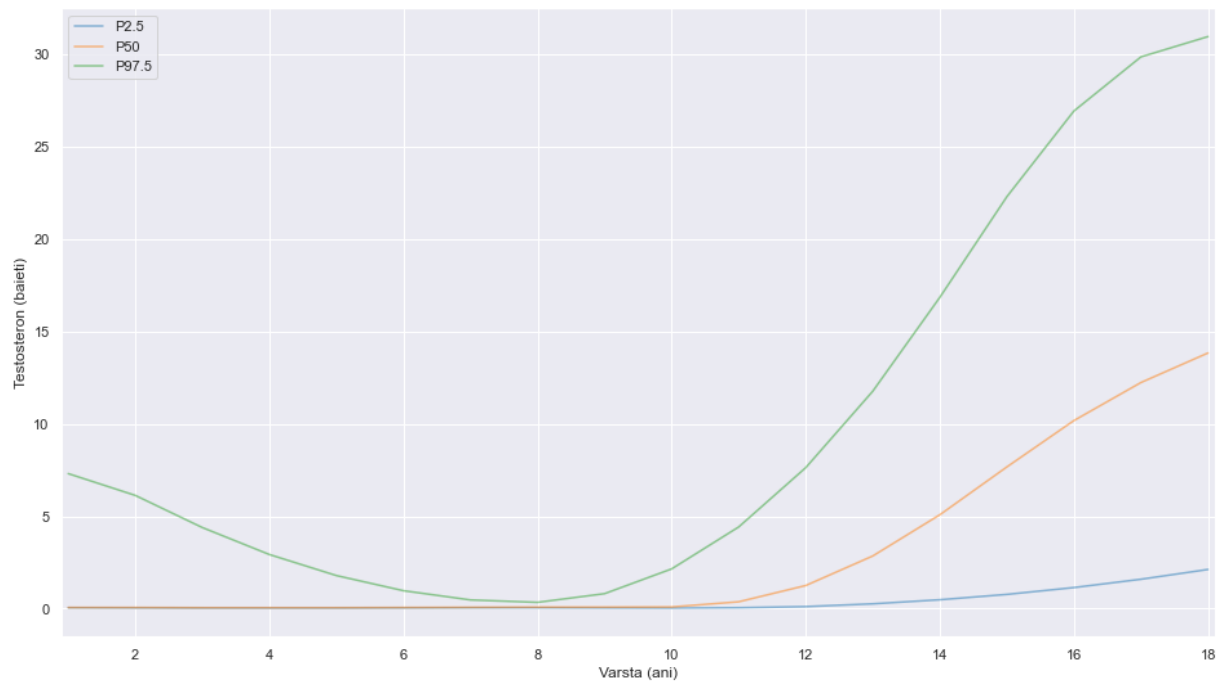


a. băieți

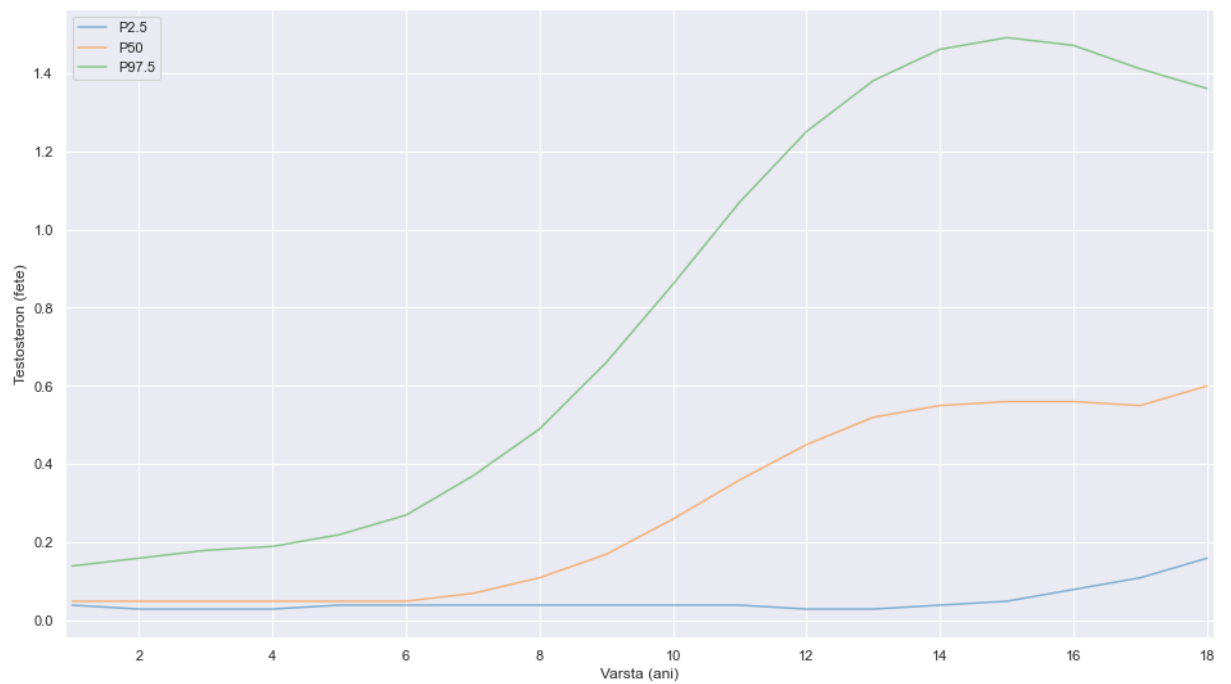


b. fete

Figura A.6.2. Graficul centilic de interpretare a IGF-BP₃ la copii: a. băieți; b. fete.

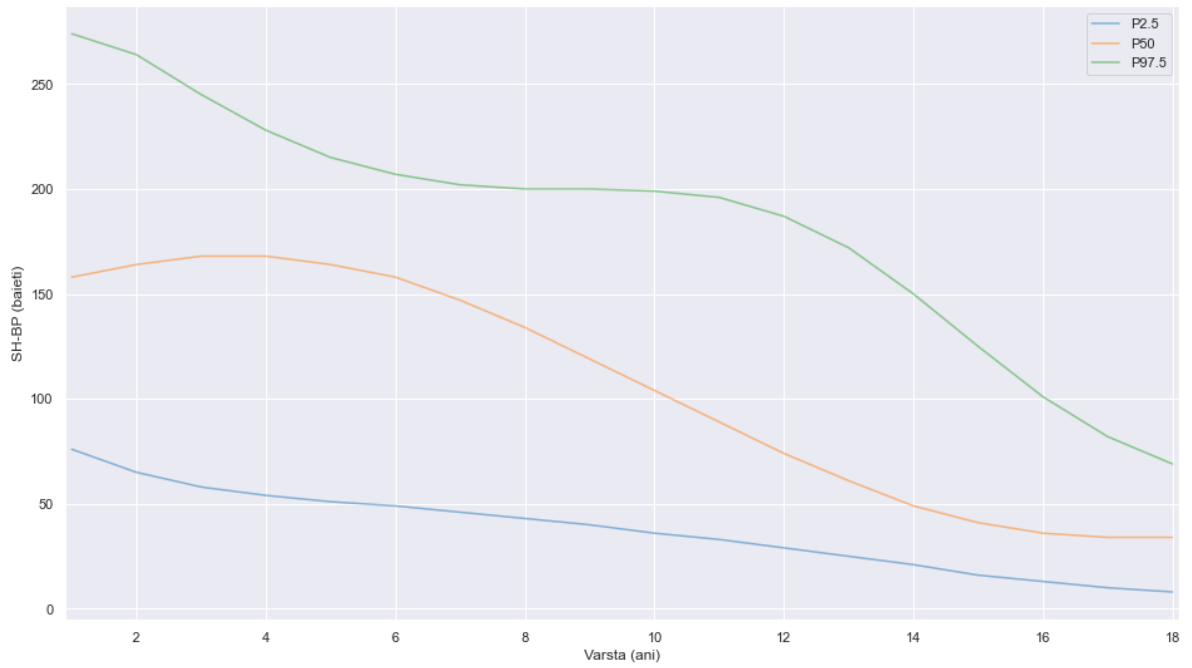


a. băieți

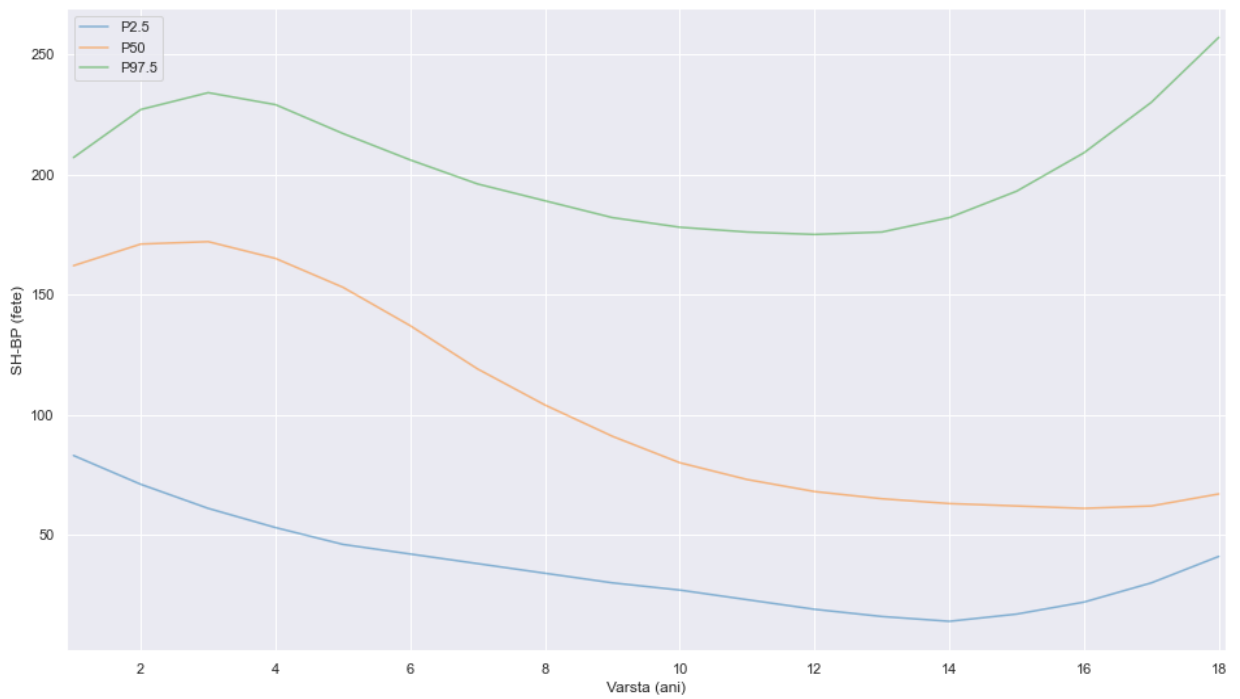


b. fete

Figura A.6.3. Graficul centilic de interpretare a testosteronului la copii: a. băieți; b. fete.



a. băieți



b. fete

Figura A.6.4. Graficul centilic de interpretare a proteinei de transport a hormonilor gonadali la copii: a. băieți; b. fete.

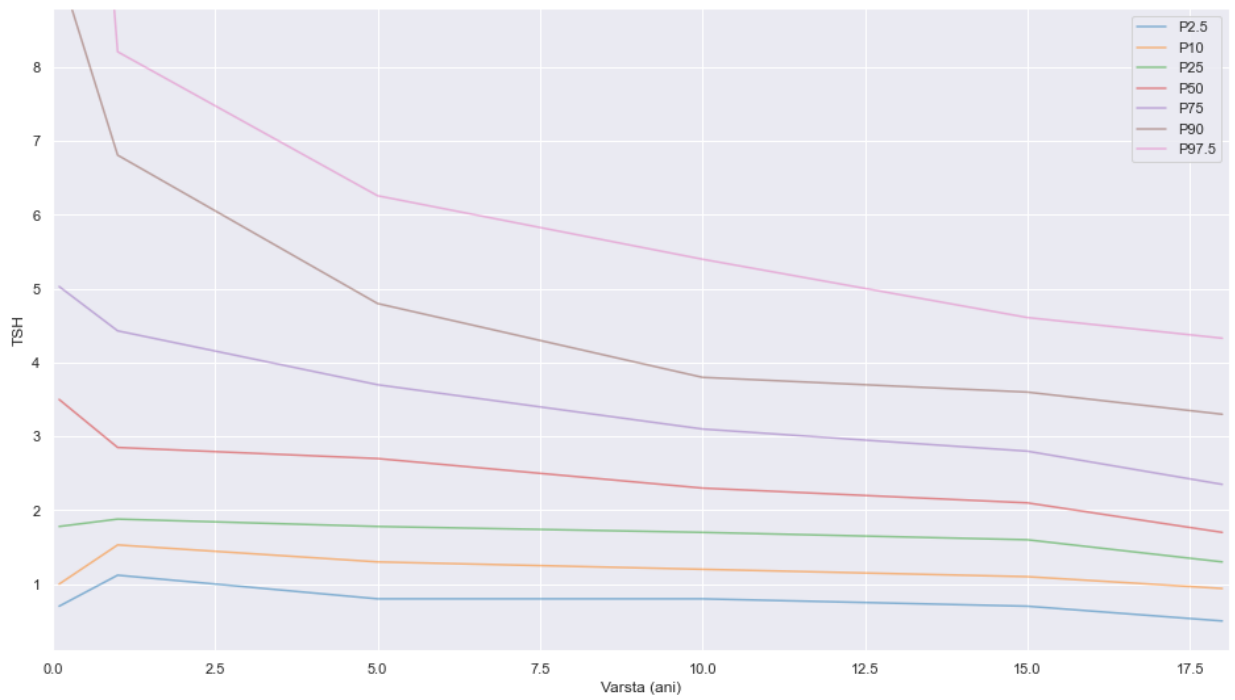


Figura A.6.5. Graficul centilic de interpretare a TSH la copii

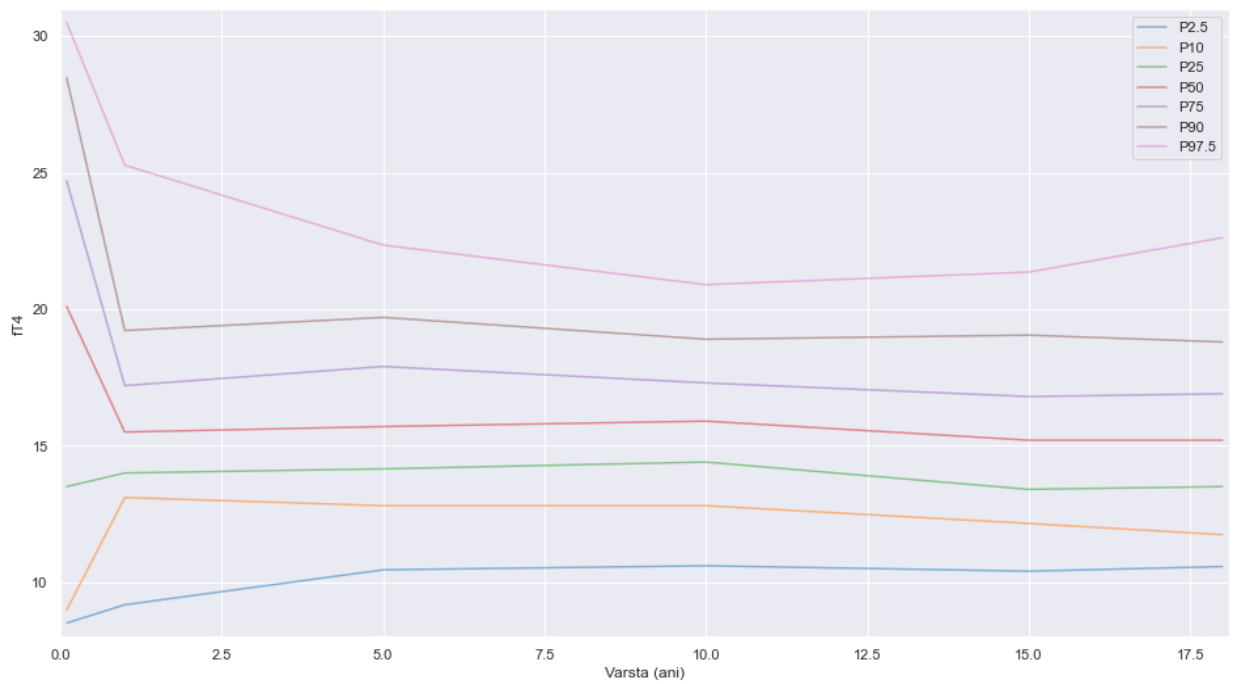
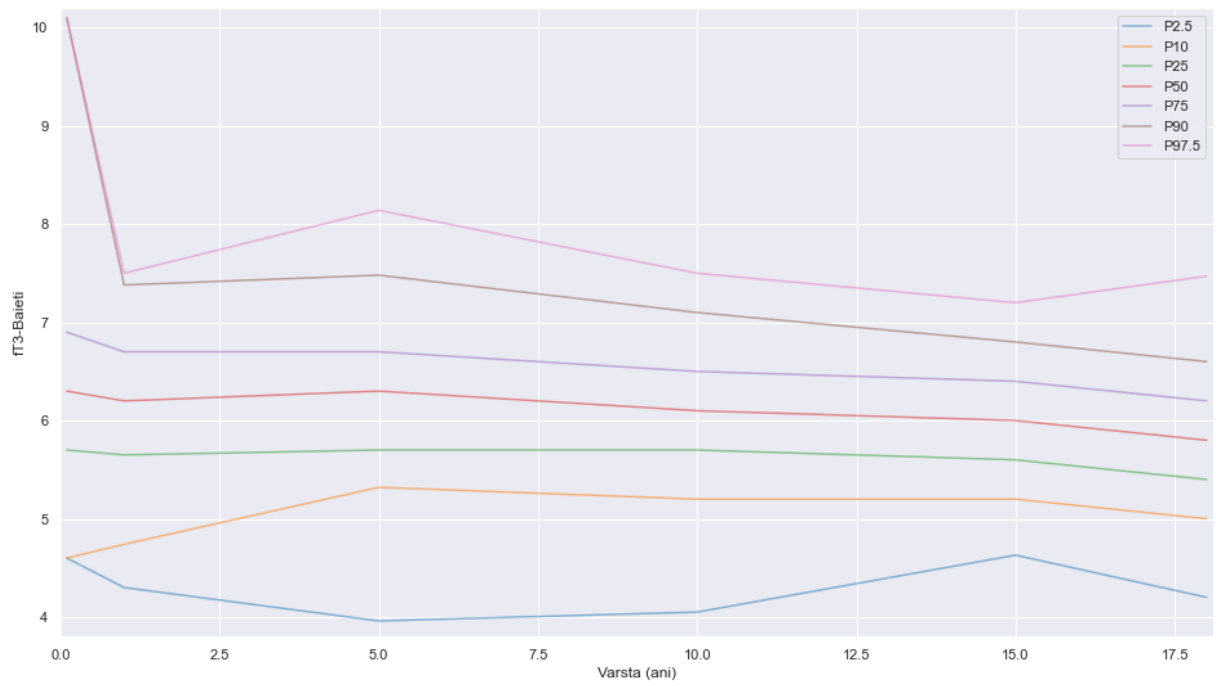
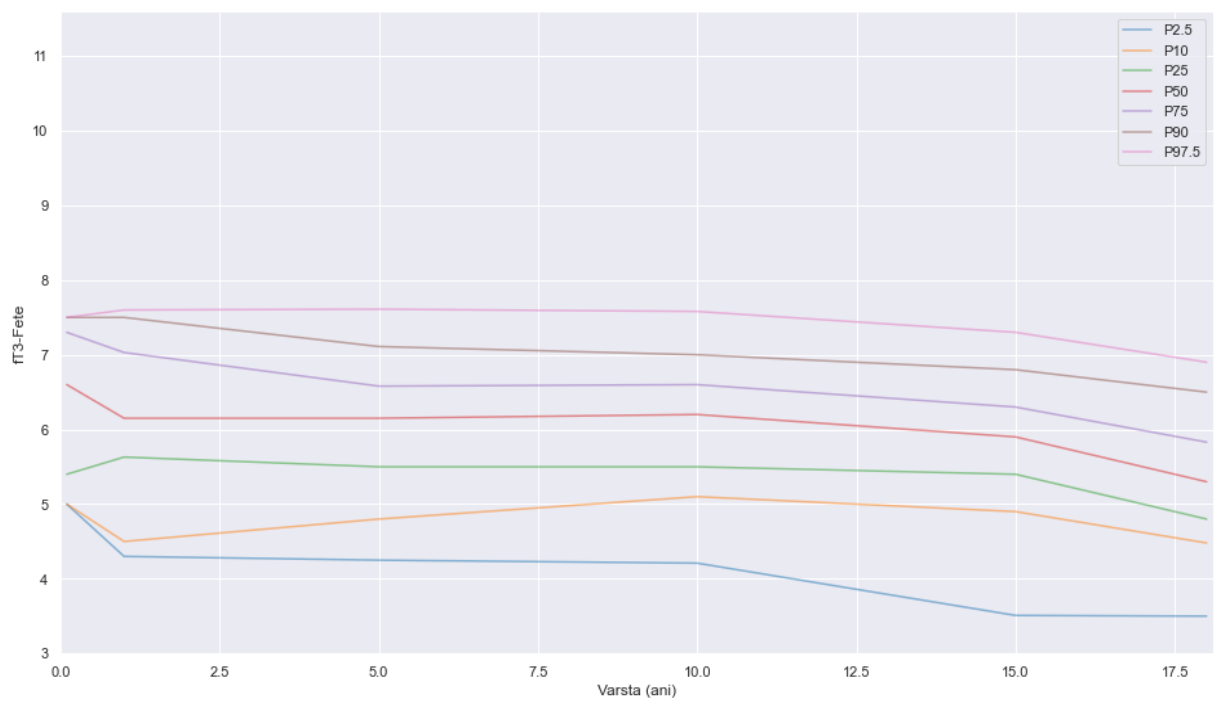


Figura A.6.6. Graficul centilic de interpretare a formei libere a tiroxinei (fT4) la copii



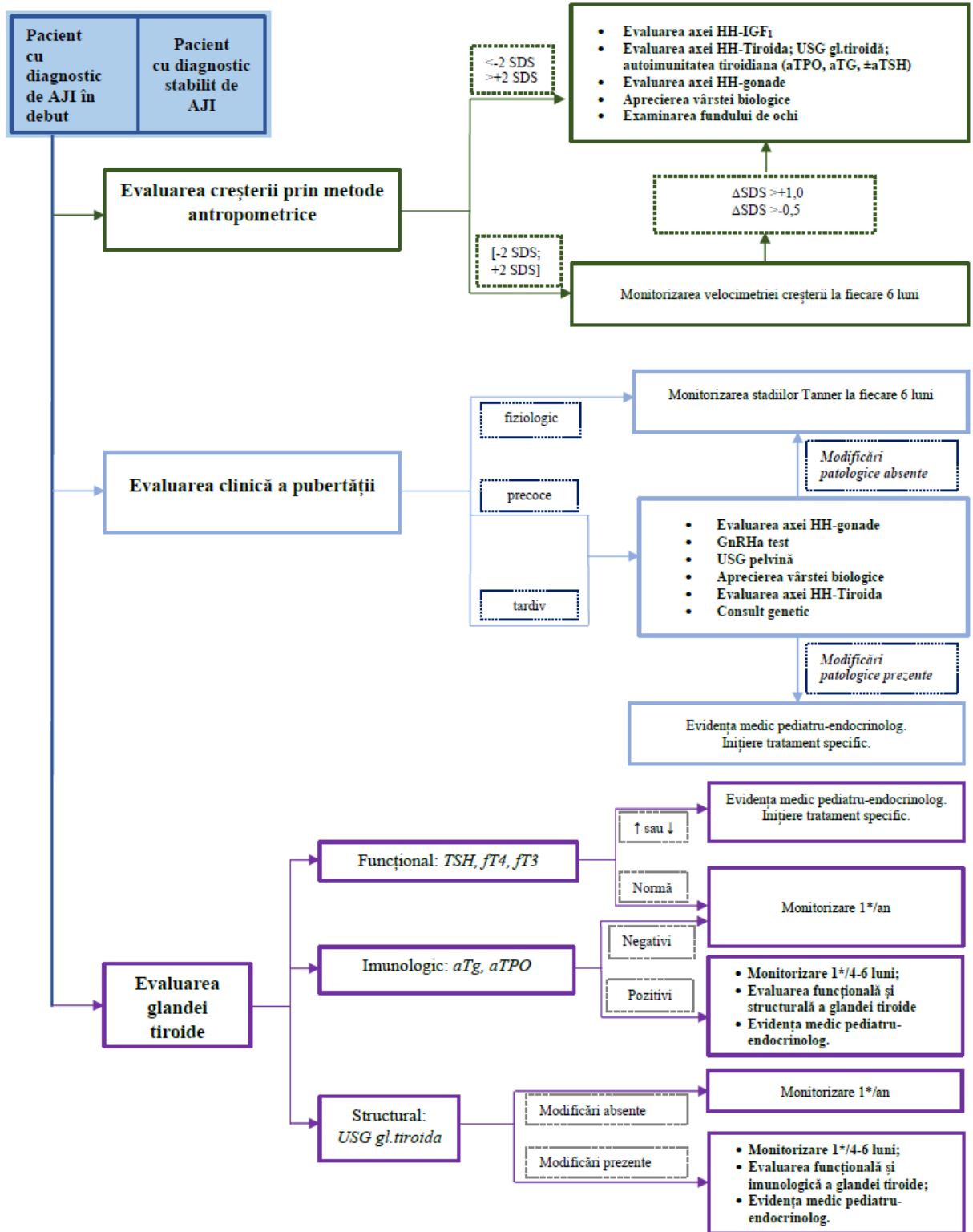
a. băieți



b. fete

Figura A.6.7. Graficul centilic de interpretare a formei libere a triiodtironinei (FT3) la copii: a. băieți; b. fete.

Anexa 7. Conduita de diagnostic și management al comorbidităților endocrine în AJI



Anexa 8. Informații privind valorificarea rezultatelor cercetării

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei EREMCIUC Rodica, absolventa doctoratului, Departamentul Pediatrie,
realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema
„Axa hipotalamo-hipofizară în artrita juvenilă idiopatică la copii”,
programul de doctorat 322.01 Pediatrie și Neonatologie, Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Capitol în monografie:**

1. **Eremciuc R.** Dereglările sistemului endocrin în afecțiunile reumatice. În *Reumatologie pediatrică*. Revenco N., Chișinău: Tipografia ”Reclama”; 2018, pp. 61-83 p. ISBN 978-9975-58-147-9.

- **Capitol în manuale:**

2. Revenco N., **Eremciuc R.** Patologia sistemului endocrin. În *Pediatrie ediția a II-a*. Revenco N., Chișinău: Tipografia ”Reclama”; 2020, pp. 955-986. ISBN 978-9975-58-259-9.

- **Capitol în suport de curs:**

3. **Eremciuc R.** Creșterea și dezvoltarea copiilor. În *Nursing pediatric*. Revenco N, Chișinău: Tipografia ”Taicom”; 2021, pp. 53-95. ISBN 978-9975-58-257-5.

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

4. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Nikitina I., Revenco N. Thyroid Hormones Interpretation in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering IFMBE Proceedings Springer, Cham*. 2023; 6 (91): 487-495. ISSN 16800737 ; DOI: 10.1007/978-3-031-42775-6_52
5. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. The clinical and paraclinical efficacy of tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021, 56(2):185-192. ISSN 1584-9244. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.2.07>.
6. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Treatment with Golimumab in juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2022, 57(2): 136-143. ISSN 1584-9244. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.2.02>

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

7. Revenco N., **Eremciuc R.**, Afectarea hepatică în maladiile autoimune sistemice la copii (revista literaturii), În: *Sănătatea publică, economie și management în medicină*. 2017 4(74): 122-126. ISSN 1729-8687
8. **Eremciuc R.**, Revenco N. Particularitățile creșterii la copiii de vârstă prepubertară cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Buletin de perinatologie*. 2020, 3(88): 60-64. ISSN 1810-5289
9. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Tratamentul cu preparatul Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică – eficiența clinică și paraclinică. În: *Buletin de perinatologie*. 2021, 2(91): 6-10. ISSN 1810-5289.

- **Articole în culegeri științifice internaționale:**

10. **Eremciuc R.**, Revenco N., Cracea A., et al. Corelațiile dintre volumul estimat al glandei tiroide și indicii artritei juvenile idiopatică. În: *Concepte actuale în practica pediatrică* sub redacția I.Miron, Ed.Gr.T.Popa: 2023; pp.201-207, ISBN 978-606-544-899-5

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **naționale cu participare internațională**

11. **Eremciuc R.**, Revenco N. Height velocity and pubertal development in patients with juvenile idiopathic arthritis. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului"*, ediția a V-a. Chișinău, Republica Moldova, 2022; pp.24-31. ISBN 978-9975-58-274-2.
12. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Eficiența clinică și paraclinică a preparatului Golimumab în artrita juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului"*, ediția a V-a. Chișinău, Republica Moldova, 2022; pp.11-16. ISBN 978-9975-58-274-2.
13. Iacomi V., Revenco N., **Eremciuc R.**, et al. Monitorizarea terapiei cu metotrexat în artrita juvenilă idiopatică: variații farmacogenetice. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului"*, ediția a V-a. Chișinău, Republica Moldova, 2022; pp.17-23. ISBN 978-9975-58-274-2.

- ✓ **naționale**

14. Revenco N., Nikitina I., **Eremciuc R.**, et al. Secreția hormonului de creștere bioinactiv la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale „Ziua Bolilor Rare 2023”*. Chișinău, Republica Moldova, 28 februarie 2023; pp. 17-20. ISBN 978-9975-58-297-1
15. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Registrul national al pacienților cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Simpozionului Național cu participare internațională: „Registrul Maladiilor reumatice la copii: Experiența Republicii Moldova”*, 2023; pp.5-11. ISBN 978-9975-58-274-2.
16. Revenco N., Nikitina I., **Eremciuc R.**, et al. Impactul opțiunilor de tratament asupra velocimetriei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Simpozionului Național cu participare internațională: „Registrul Maladiilor reumatice la copii: Experiența Republicii Moldova”*, 2023; pp.12-22. ISBN 978-9975-58-274-2.
17. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Dereglările microcirculației periferice la pacienții cu fenomen Raynaud. În: *Materialele Simpozionului Național cu participare internațională: „Registrul Maladiilor reumatice la copii: Experiența Republicii Moldova”*, 2023; pp.62-68. ISBN 978-9975-58-274-2.
18. Revenco N., **Eremciuc R.**, Cracea A., et al. Teste funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”*, ediția a VI-a, 2023; pp. 6-13. ISBN 978-9975-58-290-2.
19. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Algorithm for puberty evaluation in juvenile idiopathic arthritis. În: *Culegerea de lucrări a Conferinței naționale cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”*. 22-23 septembrie 2023; pp. 8-11. ISBN 978-9975-58-293-3.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
- 20. Revenco N., Bobu A., **Eremciuc R.**, et al., Falimentul creșterii în evoluția progresivă a artritei juvenile idiopatice. În: *A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. Volum de rezumate*. Iași, România: 2015; pp. 33-34. ISSN 2457- 2764.
- 21. Revenco N., **Eremciuc R.**, The impact of glucocorticoid therapy on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book of the 3rd International Conference on Nutrition and Growth*. Vienna, Austria: 17-19 martie 2016; p. 160.
- 22. **Eremciuc R.**, Revenco N. Stările de hiperprolactinemie în artrita juvenilă idiopatică. În: *Buletin de Perinatologie*. 2018, 4(80): 84. ISSN 1810-5289.
- 23. Revenco N., **Eremciuc R.** Patternul tiroidian la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie "Progrese în Pediatrie"*. București, România: 21-24 martie 2018; vol. LXVII(suppl.); pp. 100-101. ISSN 1454-0398.
- 24. **Eremciuc R.** Ultrasound features of thyroid gland in juvenile idiopathic arthritis. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Ed. 7th edition, 3-5 mai 2018, Chișinău: 2018; 7; pp. 60-61.
- 25. Revenco N., **Eremciuc R.**, Mătrăgună N., et al. Valorile serice ale factorului de creștere de tip insulenic 1 în artrita juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Conferința Națională cu participare internațională "Zilele Pediatrie Iașene "N.N.Trifan", ediția a XXXI-a*. Iași, România: 3-6 octombrie 2018; p. 124. ISSN 2537-1401.
- 26. Revenco N., **Eremciuc R.**, Moțpan O., et al. Dereglările de nutriție la copii cu afecțiuni reumatologice. În: *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie "Progrese în Pediatrie"*. București, România: 21-24 martie 2018; vol. LXVII(suppl.); p. 100. ISSN 1454-0398.
- 27. **Eremciuc R.**, Iacomi V., Revenco N., et al. Dileme de diagnostic la copilul mic cu refuz la mers (serie de cazuri clinice). În: *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie*. București, România: 3-6 aprilie 2019; LXVIII(suppl.); pp. 79-80. ISSN 1454-0398.
- 28. **Eremciuc R.**, Revenco N. Evaluarea velocimetriei creșterii în artrita juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie*. București, România: 3-6 aprilie 2019; LXVIII(suppl.); p. 80. ISSN 1454-0398.
- 29. **Eremciuc R.**, Revenco N. Hyperprolactinemia in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Hormone research in paediatrics. 58th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*. Vienna, Austria: 19-21 september 2019, 91(suppl. 1); p. 181.
- 30. **Eremciuc R.**, Revenco N. Thyroid nodules in pediatric practice. În: *Volum de rezumate. Acta Medica Transilvanica. National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România: 3-6 october 2019; 24(3): 51-53. ISSN 2559-6500.
- 31. **Eremciuc R.**, Revenco N. Dobrotă L. Growth velocity in juvenile idiopathic arthritis. În: *Volum de rezumate. Acta Medica Transilvanica. National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România: 3-6 october 2019; 24(3): 54-56. ISSN 2559-6500.
- 32. Iacomi V., Revenco N., **Eremciuc R.**, et al. Pediatric joint pain approach: a case series. În: *Volum de rezumate. Acta Medica Transilvanica. National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România: 3-6 october 2019; 24(3): 57-59. ISSN 2559-6500.
- 33. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Growth monitoring in children of prepubertal age with juvenile idiopathic arthritis. In: *Electronic abstract book. Ist*

- Congress of the International Association of Preventive Pediatrics*. Belgrade, Serbia: 2020; p.49.
34. **Eremciuc R.**, Revenco N. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie*. București, România: 2021; LXX(Supl.), p. 63.
 35. **Eremciuc R.** Influence of hypothalamic dysfunctions on growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. În: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău: 2021; p. 365. ISBN 978-9975-82-223-7
 36. **Eremciuc R.** Hypothalamic abnormalities in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Ed. 9th edition, 12-14 mai 2022, Chișinău: 2022; p. 273. ISBN 978-9975-3544-2-4
 37. Revenco N., **Eremciuc R.**, Bujor D. Dereglările de creștere și dezvoltare la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă. În: *Volum de rezumate. Conferința națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N. Trifan", ed. a XXXIV"*. Iași, România: 15-18 iunie 2022; p. 175-177.
 38. **Eremciuc R.**, Revenco N., Nikitina I., et al. Managementul dereglărilor de creștere la copii cu afecțiuni cronice după modelul artritei juvenile idiopatică. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău: 2022; 29 (3), anexa 1; p. 383. ISSN 2345-1467.
 39. **Eremciuc R.**, Revenco N., Gaidarji O. Development abnormalities in patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book. The 7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity*. Turin, Italy, 16-18 march 2023, p. 145
 40. **Eremciuc R.**, Dolapciu E., Revenco N., et al. Immunological peculiarities in children with SARS-COV2 infections. In: *Abstract book. 41 Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases*. Lisbon, Portugal, 8-12 may 2023, p. 1536.
 41. **Eremciuc R.**, Revenco N., Nikitina I., et al. Thyroid hormones interpretation in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book. 6th International Conference on nanotechnologies and biomedical engineering*. Chisinau, Republic of Moldova: 20-23 september 2023; p. 113. ISBN 978-9975-72-773-0
 42. **Eremciuc R.**, Revenco N. Pattern-ul creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică în dependență de opțiunile de tratament. In: *Volum de rezumate. A 7-a ediție a Conferinței Naționale de Reumatologie Pediatrică "Prezent și perspective în bolile reumatismale ale copilului"*. Iași, România: 14-16 septembrie 2023; p. 6.
 43. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Implementarea Registrului Național cu Artrita Juvenilă Idiopatică în Republica Moldova. In *Volum de rezumate. A 7-a ediție a Conferinței Naționale de Reumatologie Pediatrică "Prezent și perspective în bolile reumatismale ale copilului"*. Iași, România: 14-16 septembrie 2023; p. 11
 44. **Eremciuc R.**, Revenco N., Gaidarji O., et al. Hormonal predictors in juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book. PReS 2023. 29th European Paediatric Rheumatology Congress*. Rotterdam, The Netherlands: 28 september- 1 october 2023; p. 179.
 45. **Eremciuc R.**, Revenco N., Gaidarji O., et al. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale în artrita juvenilă idiopatică. In: *Abstract book. The 16th National Congress of Romanian Society of Pediatrics*. Sinaia, Romania: 27-30 september 2023; p. 51.
 46. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Valoarea predictivă a indicelui de masa corporală în artrita juvenilă idiopatică. In: *Abstract book. The 16th National Congress of Romanian Society of Pediatrics*. Sinaia, Romania: 27-30 september 2023; p. 96-97.
 47. **Eremciuc R.**, Revenco N., Nikitina I., et al. Predictorii hormonalii hipofizari în artrita juvenilă idiopatică. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău: 2023; 10(3), anexa 1; p. 559. ISSN 2345-1467.

- **Protocoale clinice naționale:**
 48. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Artrita reactivă la copil. În: *Protocolul clinic național – 266*. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Chișinău, 2016; 30 p.
 49. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Artrita postinfecțioasă la copii. În: *Protocolul clinic național – 267*. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Chișinău, 2016; 30 p.
 50. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Artrita juvenilă idiopatică. În: *Protocolul clinic național – 7*. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Chișinău, 2016; 49 p.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 51. Revenco N., **Eremciuc R.** Evaluarea factorului 1 de creștere al insulinei în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 5942, 08.09.2022.
 52. Revenco N., **Eremciuc R.** Evaluarea anticorpilor antihipofizari în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 5943, 08.09.2022
 53. Revenco N., **Eremciuc R.** Algoritm de diagnostic și management al comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6170, 15.01.2024
 54. Revenco N., **Eremciuc R.** Evaluarea indicelui de masă triponderal în interpretarea statutului nutrițional la copii. Certificat de inovator RM MS nr. 6171, 15.01.2024
 55. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de percentile în interpretarea valorilor serice ale IGF1 și IGF-BP3 în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6172, 15.01.2024
 56. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de percentile în interpretarea valorilor serice ale testosteronului și proteinei de transport a hormonilor gonadali în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6173, 15.01.2024
 57. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de percentile în interpretarea valorilor serice ale testelor funcționale tiroidiene în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6174, 15.01.2024
 58. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de evaluare și interpretare a volumului glandei tiroide estimat ecografic la copii. Certificat de inovator RM MS nr. 6175, 15.01.2024
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 59. **Eremciuc R.** Falimentul creșterii în evoluția progresivă a artritei juvenile idiopatice. A *III-a Conferința Națională cu participare Internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică „Noutăți și perspective în reumatologia pediatrică”*. Iași, România, 27-29 mai 2015.
 60. **Eremciuc R.** Diagnosticul artritei juvenile idiopatice sistemice– analiza comparativă a criteriilor de diagnostic. *Zilele Pediatriei Ieșene ”N.N.Trifan” cu participare internațională, ediția XXIX*. Iași, România, 20-22 octombrie 2016.
 61. **Eremciuc R.** Indicele de masă corporală – metodă de screening a dereglărilor de nutriție la copii. *Zilele Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”*, București, România, 9-10 decembrie 2016.
 62. **Eremciuc R.** Dereglările de nutriție la copii cu afecțiuni reumatologice. *Conferința Națională de Pediatrie ”Progrese în Pediatrie”*. București, România: 21-24 martie 2018
 63. **Eremciuc R.** Valorile serice ale factorului de creștere de tip insulenic 1 în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința Națională cu participare internațională ”Zilele Pediatriei Ieșene ”N.N.Trifan”, ediția a XXXI-a*. Iași, România: 3-6 octombrie 2018

64. **Eremciuc R.** Thyroid nodules in pediatric practice. *2019 ESPE Winter School*. Shabran, Azerbaijan, 22-28 February, 2019
65. **Eremciuc R.** Evaluarea velocimetriei creșterii în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința Națională de Pediatrie. „Ghiduri și Protocoale în Pediatrie”*. București, România, 3-6 aprilie 2019.
66. **Eremciuc R.** Growth velocity in juvenile idiopathic arthritis. *National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România, 3-6 october 2019.
67. **Eremciuc R.** Growth monitoring in children of prepubertal age with juvenile idiopathic arthritis. *1st IAPP Congress*, Serbia, 20-22 november 2020.
68. **Eremciuc R.** Нарушения функций гипоталамуса у детей с ювенильным артритом, *XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»*, 5-7 марта 2021 года
69. **Eremciuc R.** Dereglările de creștere și dezvoltare la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă. *Conferința națională "Zilele Pediatriei Iașene "N.N. Trifan", ediția a XXXIV-a"*. Iași, România, 15-18 iunie 2022.
70. **Eremciuc R.** Corelațiile dintre volumul estimat al glandei tiroide și indicii artritei juvenile idiopatică. *Conferința națională "Zilele Pediatriei Iașene "N.N. Trifan", ediția a XXXV-a"*. Iași, România, 22-24 iunie 2023.
71. **Eremciuc R.** Pattern-ul creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică în dependență de opțiunile de tratament. *A VII-a ediție a Conferinței Naționale de Reumatologie Pediatrică cu participare internațională – Prezent și perspective în bolile reumatismale ale copilului*, Iași, România, 14-16 septembrie 2023
72. **Eremciuc R.** Thyroid hormones interpretation in children with juvenile idiopathic arthritis. *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Chisinau, Republica Moldova, 20-23 septembrie 2023.
73. **Eremciuc R.** Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale în artrita juvenilă idiopatică. *Al XVI-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională*. Sinaia, Romania, 27-30 septembrie 2023.
74. **Eremciuc R.** Afectarea creșterii la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică. *Conferința „Controverse în tulburările de creștere și dezvoltare la copil”*. Timișoara, România, 8-11 noiembrie 2023.

✓ **naționale**

75. **Eremciuc R.** Stările de hiperprolactinemie în artrita juvenilă idiopatică. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, materanzilor, rezidenților și studenților*, Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
76. **Eremciuc R.** Particularitățile creșterii la copiii de vârstă prepubertară cu artrită juvenilă idiopatică. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău: 21-23 octombrie 2020.
77. **Eremciuc R.** The influence of hypothalamic dysfunctions on the growth and puberty of children with idiopathic juvenile arthritis. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 76-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*. Chișinău: 20-22 octombrie 2021.

78. **Eremciuc R.** Hypothalamic abnormalities in children with juvenile idiopathic arthritis, *9th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chisinau: 12 – 14 mai 2022.
79. **Eremciuc R.** Height velocity and pubertal development in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului"*, ediția a V-a. Chișinău: 2022.
80. **Eremciuc R.** Preparatul Golimumab în artrita juvenilă idiopatică la copii. *Conferința națională cu participare internațională de Pediatrie „Actualități în practica pediatrică: provocări și succese”*. Chișinău: 16 septembrie 2022.
81. **Eremciuc R.** Managementul dereglărilor de creștere la copii cu afecțiuni cronice după modelul artritei juvenile idiopatică. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*. Chișinău: 19-21 octombrie 2022.
82. **Eremciuc R.** Secreția hormonului de creștere bioinactiv la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Conferința națională „Ziua Bolilor Rare 2023”*. Chișinău: 28 februarie 2023.
83. **Eremciuc R.** Impactul opțiunilor de tratament asupra velocimetriei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Simpozionul național cu participare internațională „Registrul maladiilor reumatice la copii: experiența Republicii Moldova”*, 31 martie 2023.
84. **Eremciuc R.** Teste funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a VI-a „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”*, 26-27.05. 2023.
85. **Eremciuc R.** Algorithm for puberty evaluation in juvenile idiopathic arthritis. *Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”*. Chisinau, Republica Moldova, 22-23 septembrie 2023.
86. **Eremciuc R.** Predictorii hormonal hipofizari în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” dedicată aniversării a 78-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, Republica Moldova, 18-20 octombrie 2023.
87. **Eremciuc R.** Studiul genetic asupra comorbidităților autoimune în artrita juvenilă idiopatică. *Colocviu național „Artrita juvenilă idiopatică: perspective și oportunități”*. Chișinău, Republica Moldova, 03 noiembrie 2023.
88. **Eremciuc R.** Comorbidități endocrine la copiii supraviețuitori de cancer. *Conferința națională "Actualități în diagnosticul și tratamentul tumorilor la copii"*. Chișinău, Republica Moldova, 01 decembrie 2023
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
89. **Eremciuc R.** The impact of glucocorticoid therapy on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *The 3rd International Conference on Nutrition and Growth*. Vienna, Austria: 17-19 martie 2016.
90. **Eremciuc R.** Thyroid nodules in pediatric practice. *57th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*. Athens, Greece, 27-29 september 2018.

91. **Eremciuc R.** Hyperprolactinemia in children with juvenile idiopathic arthritis. *58th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*. Vienna, Austria, 19-21 september 2019.
92. **Eremciuc R.** Liver stiffness in low-dose metotrexate use in JIA patients. *28th European Paediatric Rheumatology Congress. Pediatric Rheumatology*, Prague, Czech Republic, 20-23 september 2022.
93. **Eremciuc R.** Development abnormalities in patients with juvenile idiopathic arthritis. *The 7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity*, Turin Italy, 16-18 March 2023.
94. **Eremciuc R.** Immunological peculiarities in children with SARS-COV2 infections. *41st Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases*, Lisbon, Portugal, 8-12 May 2023.
95. **Eremciuc R.** Hormonal predictors in juvenile idiopathic arthritis. *29th European Paediatric Rheumatology Congress*, 28.09-01.10.2023, Rotterdam, Netherlands.

✓ **naționale**

96. **Eremciuc R.** Dereglările de nutriție la copii cu afecțiuni reumatologice. *21st European Regional IAAH Conference and III National Conference in Adolescent Health*, „Equal opportunities for healthy development for all adolescents”, Chisinau, Republica Moldova, 3-5 octombrie 2018
97. **Eremciuc R.** Ultrasound features of thyroid gland in juvenile idiopathic arthritis. *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor. MedEspera*. Chisinau, Republica Moldova, 3-5 mai 2018.



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 7097

DIN 10.12.2021

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU









APROB

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


Stanislav GROPPA
"08" septembrie 2022

ACTUL nr. 65
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "EVALUAREA FACTORULUI 1 DE CREȘTERE A INSULINEI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ"

2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, EREMCIUC Rodica, medic, asist.univ.

3. **Numărul inovației:** Nr. 5942 din 08 Septembrie 2022

4. **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 2018-2022 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. **Rezultatul implementării:** Implimentarea evaluării factorului 1 de creștere a insulinei la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea consecințelor pe termen lung la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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


Elena RAEVSCHI

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


Sergiu GLADUN





APROB

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

Stanislav GROPPA

11 Septembrie 2022

ACTUL nr. 66
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "EVALUAREA ANTICORPILOR ANTIHIPOFIZARI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ"

2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, EREMCIUC Rodica, medic, asist.univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5943 din 08 Septembrie 2022

4. 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 2018-2022 aa.

5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. Rezultatul implementării: Implimentarea evaluării anticorpilor antihipofizari la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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

Elena RAEVSCHI

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

Sergiu GLADUN



APROB

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

Stanislav GROPPA

15.01.2024



ACTUL nr. 11

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare: „ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT AL COMORBIDITĂȚILOR ENDOCRINE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ”**

2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Rodica EREMCIUC, medic, asist.univ.

3. **Numărul inovației:** Nr.6170 din 15 ianuarie 2024

4. **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 2019-2024 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode se încadrează în activitatea practică – prin asigurarea unor standarde optime de îngrijire, toți copiii cu boli cronice ar avea dreptul la acces echitabil la cea mai înaltă calitate a îngrijirii clinice, bazate pe dovezile actuale și furnizate de echipe multidisciplinare cu resurse adecvate și cu experiență – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Pediatrie.

6. **Rezultatul implementării:** Screeningul activ al complicațiilor și comorbidităților aplicat la pacienții cu AJI poate îmbunătăți diagnosticul prompt, ameliora răspunsul și rezultatele la tratament, astfel încât să se asigure accesul în timp util la îngrijiri de calitate.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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


Elena RAEVSCHI

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


Sergiu GLADUN





APROB

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


Stanislav GROPPA
"13" Ianuarie 2024

ACTUL nr. 12
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „EVALUAREA INDICELUI DE MASĂ TRIPONDERAL ÎN INTERPRETAREA STATULUI NUTRIȚIONAL LA COPII”

2. Autori: REVENCO Ninel, dr. hab. șt. med., prof. Univ., EREMCIUC Rodica, medic, asist.univ., DOLAPCIU Elena, dr.șt.medicale, asist.univ., CEPRAGA Victoria, medic-rezident pediatru.

3. Numărul inovației: Nr.6171 din 15 ianuarie 2024

4. 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, dar și alte patologii reumatice în 2020-2024 aa.

5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește oglindire în activitatea clinică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. Rezultatul implementării: Impactul clinic – diagnosticarea timpurie a factorilor de risc cardio-vasculari și metabolici la copiii cu patologie reumatică, prin evaluarea clinică a indicelui triponderal, va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea consecințelor pe termen lung la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică și alte afecțiuni reumatice.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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

Elena RAEVSCHI

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

Sergiu GLADUN



APROB

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

Stanislav GROPPA

2024



ACTUL nr. 13
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „APLICAREA METODEI DE PERCENTILE ÎN INTERPRETAREA VALORILOR SERICE ALE IGF-1 ȘI IGF-BP3 ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ”

2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Rodica EREMCIUC, medic, asist.univ.

3. **Numărul inovației:** Nr.6172 din 15 ianuarie 2024

4. **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 2019-2024 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește implimentare în activitatea clinico-practică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. **Rezultatul implementării:** Implimentarea graficelor de interpretare a IGF1 și a IGF-BP3 la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea consecințelor pe termen lung la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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


Elena RAEVSCHI

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


Sergiu GLADUN





APROB

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

Stanislav GROPPA

2024

ACTUL nr. 14
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „APLICAREA METODEI DE PERCENTILE ÎN INTERPRETAREA VALORILOR SERICE ALE TESTOSTERONULUI ȘI PROTEINEI DE TRANSPORT A HORMONILOR GONADALI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ”

2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Rodica EREMCIUC, medic, asist.univ.

3. **Numărul inovației:** Nr.6173 din 15 ianuarie 2024

4. **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 2019-2024 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește implimentare în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. **Rezultatul implementării:** Implimentarea interpretării în dependență de percentile după vârstă și sex a testosteronului și SH-BP la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea consecințelor pe termen lung la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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


Elena RAEVSCHI

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


Sergiu GLADUN





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

Stanislav GROPPA
"25" Ianuarie 2024

ACTUL nr. 15
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „APLICAREA METODEI DE PERCENTILE ÎN INTERPRETAREA VALORILOR SERICE ALE TESTELOR FUNCȚIONALE TIROIDIENE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ”

2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Rodica EREMCIUC, medic, asist.univ.

3. Numărul inovației: Nr. 6174 din 15 ianuarie 2024

4. 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 2019-2024 aa.

5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește aplicabilitate în activitatea științifică – ipotezele deduse cât și cunoștințele căpătate vor lărgi orizontul de cercetare la această categorie de pacienți; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. Rezultatul implementării: Implimentarea interpretării testelor funcționale tiroidiene în funcție de centilele de vârstă și sex la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea consecințelor pe termen lung la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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


Elena RAEVSCHI

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


Sergiu GLADUN



APROB

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

Stanislav GROPPA

“23” Ianuarie 2024

ACTUL nr. 16
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „APLICAREA METODEI DE EVALUARE ȘI INTERPRETARE A VOLUMULUI GLANDEI TIROIDE ESTIMAT ECOGRAFIC LA COPII”

2. **Autori:** Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Rodica EREMCIUC, medic, asist.univ.

3. **Numărul inovației:** Nr.6175 din 15 ianuarie 2024

4. **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 2019-2024 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a acestei metode își găsește aplicare în activitatea clinico-practică; în procesul de instruire a studenților/rezidenților, precum și în activitatea științifică a cadrelor didactice, cu profil pediatrie; reumatologie și endocrinologie – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie și a domeniului pediatric per ansamblu.

6. **Rezultatul implementării:** Implementarea calculului standartizat și interpretării volumului estimat ultrasonografic al glandei tiroidei la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării comorbidităților endocrine și reducerea consecințelor pe termen lung la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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


Elena RAEVSCHI

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


Sergiu GLADUN





A III-A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ
A SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE REUMATOLOGIE PEDIATRICĂ

27-29 MAI 2015 • IAȘI • HOTEL UNIREA

TEMATICA:
„NOUȚĂȚI ȘI PERSPECTIVE
ÎN REUMATOLOGIA PEDIATRICĂ”



DIPLOMĂ DE EXCELENȚĂ

Se acordă doamnei / domnului

Dr. Rodica EREMCIUC

PENTRU CEA MAI REUȘITĂ PREZENTARE
”Falimentul creșterii în artrita juvenilă”
sușinută la

A III-A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ
A SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE PEDIATRICĂ

29 mai 2015

Președinte Conferință,
Prof. Asoc. Dr. Constantin AILIOAIE



Manifestarea a fost creditată cu **12 credite EMC** de către Colegiul Medicilor din România în baza adresei nr. 3684/13.05.2015





Premiul "Prof. Dr. Ioana Anca"

se acordă

Dr. Rodica Eremciuc

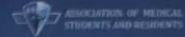
pentru indicele de masă corporală -

lucrarea metoda de screening a dereglărilor de
nutriție la copii

Conf. dr. Tatiana Ciomărtan

Tatiana Ciomărtan

9 decembrie 2016



Medespera 12-14 MAY 2022
The 9th International Medical Congress
For Students and Young Doctors

DIPLOMA

1st PLACE AWARD CERTIFICATION

IS PRESENTED TO

Eremciuc Rodica

for the outstanding achievement during the oral presentation at the 9th edition of MedEspera
International Congress for Students and Young Doctors, held on May 12-14, 2022,
Chisinau, Republic of Moldova

*Hypothalamic abnormalities in children with juvenile idiopathic
arthritis*

STANISLAV GROPPA
Vice-Rector for Scientific Activity
MD, PhD, Professor Academician

CĂTĂLINA GUTUL
Head of Organizing Committee

GHEORGHE BURUIANĂ
President of MSRA

POWERED BY





ATTESTATION DE PARTICIPATION



Le Bureau National de l'Agence Universitaire de la Francophonie
en République de Moldova atteste par la présente que

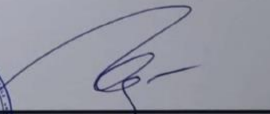
Mme Rodica Eremciuc

a participé à la **finale nationale du concours**
"Ma thèse en 180 secondes" Moldova, édition 2022.

Cette attestation lui est délivrée pour servir
et valoir ce que de droit.

Fait à Chisinau, le 15 juin 2022




CLAUDIA VISAN
Responsable
Bureau National
AUF-Moldova

CERTIFICATE OF BEST POSTER VIEWING PRESENTATION



THE FOLLOWING AWARD IS GIVEN TO

Rodica Eremciuc

FOR THEIR OUTSTANDING POSTER PRESENTATION IN A

Poster Viewing Walk Session

AT THE CORA 2023 CONGRESS
16-18 MARCH 2023, TURIN, ITALY



Andrea Doria
Congress Chair



Piercarlo Sarzi-Puttini
Congress Chair



Zoltan Szekanecz
Congress Chair



Yehuda Shoenfeld
Honorary Chair

Anexa 9. Declarația privind asumarea răspunderii

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, 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.

Eremciuc Rodica

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.

Eremciuc Rodica

Signature _____

Date _____

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Eremciuc Rodica

Signature _____

Date _____