

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.72-002.77-053.2-06-616.12(043.2)

**BOGONOVSKI LIVIA**

**STUDIUL AFECTĂRII CARDIOVASCULARE ÎN ARTRITA  
JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

**322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU, 2023**

Teza a fost elaborată la Departamentul de Pediatrie, al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

**Conducător științific**

**REVENCO Ninel**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali**

**MAZUR – NICORICI Lucia**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**MĂTRĂGUNĂ Nelea**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**HADJIU Svetlana**, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**CRACEA Angela**, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**GROSU Victoria**, membru, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**ROMANCIUC Lilia**, membru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**CIOBANU Nicolae**, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**Susținerea tezei** va avea loc la data de 11 Octombrie 2023, ora 12:00 în ședința Consiliului științific specializat în incinta USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165), etajul 2, biroul 204.

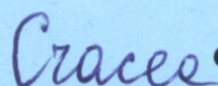
Teza și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165) și la pagina web ANACEC.

**Autoreferatul** a fost expediat la 11 Septembrie 2023

**Secretar științific**

**Al Consiliului științific specializat**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar



**CRACEA Angela**

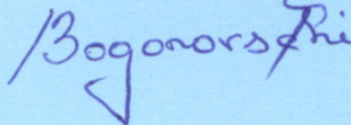
**Conducător științific**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



**REVENCO Ninel**

**Autor**



**BOGONOVSKI Livia**

## CUPRINS

<b>REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII .....</b>	<b>4</b>
<b>1. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE .....</b>	<b>7</b>
1.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului de lucru .....	7
1.2. Metode de cercetare a datelor primare .....	8
Chestionarul elaborat.....	8
Metode clinice complexe .....	8
Metode paraclinice – teste de laborator .....	9
Metode instrumentale de diagnostic .....	9
1.3. Metode de prelucrare și analiza rezultatelor obținute .....	10
<b>2. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ A COPIILOR CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ .....</b>	<b>11</b>
2.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți.....	11
2.2. Modificările profilului lipidic în artrita juvenilă idiopatică .....	14
2.3. Homocisteina – factor de risc cardiovascular netradițional.....	17
2.4. Modificările electrocardiografice și ecocardiografice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică .....	20
<b>3. AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ.....</b>	<b>21</b>
3.1. Spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ în AJI.....	21
3.2. Analiza parametrilor cardiointervalografiei în artrita juvenilă idiopatică .....	22
3.3. Studiarea indicilor variabilității ritmului cardiac în artrita juvenilă idiopatică..	23
<b>CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>26</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>27</b>
<b>LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE .....</b>	<b>29</b>
<b>ADNOTARE .....</b>	<b>32</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>33</b>
<b>АННОТАЦИЯ .....</b>	<b>34</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>35</b>

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită conform criteriilor ILAR (International League of Associations for Rheumatology) ca artrită autoinflamatorie, persistentă, de etiologie necunoscută, cu debut înaintea vârstei de 16 ani și cu o durată de cel puțin 6 săptămâni [1,2].

În ultimele decenii, s-a demonstrat că patologia reumatică are o prevalență crescută a bolilor sistemului cardiovascular în rândul persoanelor mature [3].

Procesul inflamator sistemic induce accelerarea patologiei cardiace la pacienții cu artrită reumatoidă (AR), care prezintă principala cauză de deces, cu o rată crescută de mortalitate cardiacă, estimându-se un risc cu 50% mai mare decât în populația generală [3-7].

Afectarea cardiacă la pacienții cu AR corelează cu durata bolii, astfel, pacienții cu durata bolii mai mare de 10 ani prezintă modificări cardiace mai progresive [4].

În urma acestor estimări, Liga Europeană de Combatere a Reumatismului (EULAR) recomandă evaluarea riscului cardiovascular la toți pacienții cu AR [8-11].

Afectarea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI reprezintă una din cauzele importante ale morbidității. Forma sistemică a maladii a fost identificată ca predominantă în afectarea cardiacă [12]. Cu toate acestea, riscul pe termen lung a patologiei cardiovasculare în AJI este neelucidat complet în literatura de specialitate.

În ultimii ani, o serie de factori de risc au fost asociați unui risc cardiovascular în populația generală. Totodată, au fost descriși noi factori de apariție a riscului cardiovascular, precum, homocisteina (Hcy), Proteina C Reactivă, care prezintă valori înalte la pacienții cu AR, în comparație cu populația generală [13,14].

Homocisteina (Hcy), la rândul său, prezintă și ea un rol primordial în apariția disfuncției endoteliale (DE) timpurii, participă în procesul de oxidare a lipoproteinelor cu densitate joasă, proliferarea celulelor musculaturii netede și activarea trombocitelor. Atât la copii, cât și la adulți, concentrațiile crescute de Hcy au efecte toxice directe și indirecte asupra endoteliului vascular și prezintă un factor de risc suplimentar asupra afectării sistemului cardiovascular, accidentelor cerebrovasculare timpurii, în special când sunt asociați cu alți factori de risc, cum ar fi hipercolesterolemia [17].

Unul dintre principalii factori determinanți ai concentrației Hcy serice crescute este acidul folic, datorită participării sale în procesul de remetilare. Studiile efectuate la copiii sănătoși au arătat o corelație a scăderii serice al acidului folic și cobalaminei cu creșterea ulterioară a concentrației serice a Hcy [18,19].

Implicarea țesutului cardiac în AR cuprinde și componente vegetative, rezultate din dezechilibrul simpato-vagal [20]. Echilibrul între sistemul nervos simpatic și parasimpatic reflectă o variație a frecvenței cardiace normale. De obicei, în majoritatea stărilor fiziologice, fibrele eferente simpatic și parasimpatic au acțiuni antagoniste: simpaticul mărește automatismul cardiac, în timp ce parasimpaticul îl inhibă [21].

Sistemul nervos vegetativ parasimpatic (SNVP) influențează ritmul cardiac prin intermediul nervului vag eliberând acetilcolină. Receptorii muscarinici răspund la acțiunea acetilcolinei prin creșterea influxului intracelular de  $K^+$ , hiperpolarizează celulele pacemaker ale cordului și ca urmare are loc reducerea ratei de depolarizare [22].

SNVP influențează ritmul cardiac eliberând epinefrină și norepinefrină. Acestea activează receptorii  $\beta$ -adrenergici prin AMPc cu fosforilarea ulterioară a proteinelor membranare și creșterea influxului intracelular de  $Ca^{++}$ . Astfel, crește rata de depolarizare, stimulând celulele pacemaker și având un efect cronotrop pozitiv [23].

Interpretarea cantitativă și calitativă a modulării simpato-vagale a funcției cardiovasculare, poate fi realizată prin efectuarea variabilității ritmului cardiac (VRC). Reducerea VRC este asociată cu creșterea morbidității cardiovasculare la pacienții cu AR [24].

**Scopul studiului.** Cercetarea unor factori de risc cardiovascular, ai afectării și reactivității cardiovasculare și determinarea reglării vegetative, ca model de factor netradițional cu risc înalt cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică.

#### **Obiectivele studiului:**

1. Determinarea unor componente ale factorilor de risc cardiovascular: obezitatea/retard ponderal, metabolismul lipidic, în artrita juvenilă idiopatică în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul de tratament;
2. Studiarea particularităților morfofuncționale a sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul de tratament;
3. Analiza și structurarea particularităților manifestărilor sistemului nervos vegetativ în artrita juvenilă idiopatică;
4. Aprecierea indicilor variabilității ritmului cardiac în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului;
5. Corelația indicilor variabilității ritmului cardiac cu factorii de risc cardiovascular determinați în artrita juvenilă idiopatică.

**Postulatele științifice principale înaintate spre susținere.** Actualitatea problemei pentru vârsta pediatrică este confirmată prin următoarele postulate demonstrate în numeroase studii clinice și experimentale:

1. ateroscleroza își are originea în copilărie;
2. factorii de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei pot fi identificați în copilărie, iar inflamația cronică în artrita juvenilă idiopatică și forțele hemodinamice generate de intensitatea frecvenței cardiace, joacă un rol important în injuria vasculară, favorizând atât mecanismele proaterogenice, cât și generarea de complicații ale plăcii de aterom;
3. acțiunile de prevenire și control asupra modificărilor sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică, trebuie efectuate la etapele timpurii ale maladii.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului.** Analiza structurii factorilor de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică a permis evidențierea hipercolesterolemiei și hiperhomocisteinemiei la copiii cu grad înalt de activitate a bolii și durată mare, inclusiv la cei care au primit glucocorticosteroizi și metotrexat. Datele privind modificările morfofuncționale ale sistemului cardiovascular, indicii variabilității ritmului cardiac cu predominarea scăderii lor la copiii cu grad înalt de activitate a bolii, durata mare a bolii și tratamentul cu glucocorticosteroizi și metotrexat contribuie la apariția timpurie a fenomenelor de proaterogeneză în artrita juvenilă idiopatică. Identificarea riscului înalt de hiperhomocisteinemie și hipercolesterolemie va contribui la îmbunătățirea timpurie al acțiunilor de profilaxie în artrita juvenilă idiopatică.

**Noutatea și originalitatea științifică.** Studiul realizat reprezintă o cercetare complexă în determinarea factorilor de risc cardiovascular, modificărilor morfofuncționale ale sistemului cardiovascular, evidențierea implicării sistemului nervos vegetativ și corelarea indicilor variabilității ritmului cardiac în artrita juvenilă idiopatică. Rezultatele obținute vor contribui la dezvoltarea programelor de studii, de diagnostic și tratament al artritei juvenile idiopatice cu scopul prevenției aterosclerozei timpurii.

**Problema științifică soluționată în teză** constă în aprecierea riscului de afectare cardiovasculară la copiii cu artrită juvenilă idiopatică cu implementarea măsurilor de profilaxie ulterioare.

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

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Departamentului Pediatrie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 10 din 29.03.2023), la Seminarul științific de profil 322, specialitatea 322.01 – Pediatrie și neonatologie (proces-verbal nr. 3 din 17.05.2023) și în cadrul Senatului universitar (proces-verbal nr.5 din 24.05.2023).

Materialele studiului au fost reflectate în 20 de publicații științifice, inclusiv 3 articole în reviste recenzate, două naționale: în *Revista Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină din 2016* și în *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova 2016* și un articol în revista internațională *International Journal of Innovation Scientific Research and Review*, anul 2021; o publicație de monoautor în *Culegere de Rezumate Științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători din 2016*; prezentări și comunicări rezumative la 7 conferințe științifice naționale în Cadrul *Conferințelor dedicate Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 2014, 2016 și 2022* în cadrul *Conferințelor Naționale cu Participare Internațională de Pediatrie din 2014, 2015 și 2016*, în cadrul *Buletinului de Perinatologie 2016*, în cadrul *Conferinței Naționale cu participare internațională în Sănătatea Adolescenților din 2016* și 3 participări internaționale în cadrul *Școlii de Pediatrie din Iași, 2015*, în cadrul *Conferinței Internaționale a Societății Române de Reumatologie Pediatrică, 2015*, și în cadrul Conferinței Internaționale *European Journal of Pediatrics* din 2016.

**Sumarul compartimentelor.** Teza este expusă pe 134 de pagini text de bază și cuprinde următoarele compartimente: introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări practice, un indice bibliografic cu 232 de surse. Materialul iconografic include 23 de tabele și 54 de figuri.

**Cuvinte-cheie:** artrita juvenilă idiopatică, dislipidemie, homocisteină, indicii variabilității cardiace, aterogeneză.

## CONȚINUTUL TEZEI

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

#### *1.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului de lucru*

Studiul clinic prospectiv a fost realizat în Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”, în perioada 2014-2019.

În studiu au fost incluși copii cu diagnostic de AJI. Diagnosticul de AJI a fost stabilit conform criteriilor ILAR (*International League of Associations for Rheumatology, 1997*) [1].

Desfășurarea studiului clinic a fost efectuată în câteva etape de cercetare:

I - elaborarea planului cercetării prin studierea datelor bibliografice existente contemporane; definirea scopului și obiectivelor cercetării;

II - elaborarea designului studiului; determinarea criteriilor de includere și excludere, elaborarea chestionarului de cercetare și colectarea materialului primar;

III - prelucrarea matematică și prezentarea statistică;

IV - analiza rezultatelor obținute.

Ținând cont de faptul că studiul a inclus subiecți minori, a fost obținut acordul informat în scris de la părinți sau tutori.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 49 din 08.06.2015).

Lotul de cercetare a inclus 90 de copii cu AJI, divizat în două subloturi a câte 45 de copii. Lotul de control a inclus 125 de copii de aceeași vârstă și sex ca subiecții din lotul de cercetare. Selectarea copiilor din lotul de control în studiul epidemiologic a fost făcută prin metoda aleatorie, în baza listelor și a consimțământului informat al părinților.

Ne-am propus să studiem AJI în funcție de debutul bolii. Astfel, pentru cercetare au fost create două loturi: lotul de cercetare L<sub>1</sub> a inclus 45 de copii cu AJI cu debutul bolii mai mic de 24 de luni, iar lotul de cercetare L<sub>2</sub> a inclus 45 de copii cu AJI cu debutul bolii mai mare de 24 de luni.

În acest studiu s-a efectuat compararea rezultatelor în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tratamentul administrat.

#### Criteriile de includere în studiu:

- copii cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani;
- copii cu AJI;
- acordul părinților/tutorilor.

#### Criteriile de excludere din studiu:

- copii cu alte maladii reumatice cronice (LES, sclerodermie, dermatomiozită, vasculite sistemice);
- refuzul părinților și/sau a copiilor.

### ***1.2. Metode de cercetare a datelor primare***

#### **Chestionarul elaborat**

Anchetarea copiilor și familiilor acestora s-a efectuat conform chestionarului elaborat, care a inclus: date generale despre vârstă, sex; date antropometrice; evaluarea numărului de articulații dureroase (NAD) și tumefiate (NAT), scala vizual analogică a durerii (SVAD); acuze din partea sistemului cardiovascular; date despre istoricul bolii și tratamentul administrat. Copiii incluși în studiu au fost cercetați complex prin examinări clinice, paraclinice și instrumentale.

#### **Metode clinice complexe**

*Dezvoltarea fizică* a copiilor a inclus determinarea taliei și greutateii conform tabelelor cu percentile în funcție de vârstă și sex. În urma măsurărilor a fost calculat Indicele Masei Corporeale (IMC), care a fost comparat cu valorile din tabellele OMS raportate la sex și vârstă.



*Indicii hemodinamici:* frecvența contracțiilor cardiace (FCC), măsurarea valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAs) și diastolice (TAd) la etapa inițială și la vizite repetate.

*Parametrii afectării articulare:* *NAD* - aprecierea numărului de articulații dureroase palpator și prin limitarea mișcărilor; *NAT* - aprecierea numărului de articulații tumefiate; *SVAD* (*Scala Vizual Analogică a Durerii*) rămâne cel mai frecvent utilizată în practica clinică, se apreciază pe o scală de la 0 la 10 cm, unde 0 – activitate minimă și 10 – activitate înaltă a bolii.  $SVAD < 4$  - durere ușoară;  $SVAD 4 - 6$  - durere moderată;  $SVAD \geq 7$  durere severă;

*Determinarea indicelui DAS 28 (Disease Activity Score);*  $DAS\ 28 = 0,56 \cdot \sqrt{NAD28+0,28 \cdot NAT28+0,7 \cdot LnVSH+0,014 \cdot EGB}$ , unde: *NAT* – numărul articulațiilor tumefiate; *NAD* – numărul articulațiilor dureroase; *VSH* – viteza de sedimentare a hematiilor; *Ln* – logaritmul natural; *EGB* – evaluarea globală a activității bolii de pacient după scala vizual analogică de 10 cm;  $DAS\ 28 > 5,1$  corespunde activității înalte;  $DAS < 3,2$  – activității moderate sau minimale;  $DAS < 2,6$  corespunde remisiunii maladiei.

### **Metode paraclinice – teste de laborator**

*Investigațiile biochimice* au fost efectuate în Laboratorul biochimic al IMSP Institutul Mamei și Copilului. Materialul de lucru a fost sângele venos, recoltat din vena cubitală, prelevat dimineața, după 12 ore de pauză alimentară. Toate probele au fost centrifugate după prelevare în maximum 30 de minute, apoi înghețate și prelucrate.

*Hemoleucograma* s-a efectuat la toți copiii incluși în studiu (90 de subiecți) și la toți copiii din lotul de control (125 de subiecți).

*Lipidograma* a fost apreciată la toți copiii din lotul de bază (90 de subiecți) și la toți copiii din lotul de control (125 de subiecți). Metoda folosită a fost cea de spectrofotometrie enzimatică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) și a inclus evaluarea metabolismului lipidic (colesterol total (CT), trigliceride (TG)).

*Proteina C reactivă* s-a efectuat la toți copiii incluși în studiu, în cadrul Laboratorului biochimic al IMSP Institutul Mamei și Copilului.

*Homocisteina* a fost efectuată la toți subiecții din lotul de bază și la 90 de subiecți din lotul de control. Investigația a avut loc în cadrul Laboratorului clinic-diagnostic al IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală. S-a colectat sânge din vena cubitală, dimineața, a jeun. Rezultatele obținute au fost incluse în chestionarul de bază.

### **Metode instrumentale de diagnostic**

*Electrocardiografia* (ECG) de repaus, care a permis detectarea dereglărilor de ritm cardiac, a fost efectuată la 83 de pacienți incluși în studiu, în secția de diagnostic funcțional al IMPS Institutul Mamei și Copilului, utilizând aparatele CARDIOFAX GEN N ECG - 9020K și

CARDIMAX FX - 326U. ECG de repaus a fost înregistrată conform metodei standard în 12 derivații.

Examenul Ecocardiografic a fost efectuat la 73 de copii în secția de diagnostic funcțional al IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu evaluarea ecocardiografică bidimensională (2D) și mod-M, precum și Doppler spectral și color la aparatul TOSHIBA (COREVISION) model SSA-350A-1997.

Determinarea reglării vegetative a avut loc prin efectuarea *cardiointervalografiei și Holter ECG 24 ore*, cu aprecierea indicilor variabilității cardiace (pNN50, SDNN, SDANN, rMSSD) ca model de factor netradițional de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică.

*Cardiointervalografia (CIG)* a fost efectuată la 20 de copii din lotul de studiu. Investigația a fost realizată în secția de diagnostic funcțional a IMPS Institutul Mamei și Copilului, la aparatul ЭК1Т - 03М2 cu determinarea tonusului vegetativ inițial și a reactivității vegetative.

Holter ECG 24 de ore a fost efectuat la 45 de copii din lotul de studiu. Subiecții au fost supuși monitorizării ambulatorii a electrocardiografei în decurs de 24 de ore cu ajutorul monitorului Meditech Card (X) Plore cu prelucrarea automatizată a datelor. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) reprezintă un marker electrocardiografic non-invaziv sensibil, ce reflectă activitatea componentelor simpatic și vagal a SNA ale nodului sinoatrial al inimii.

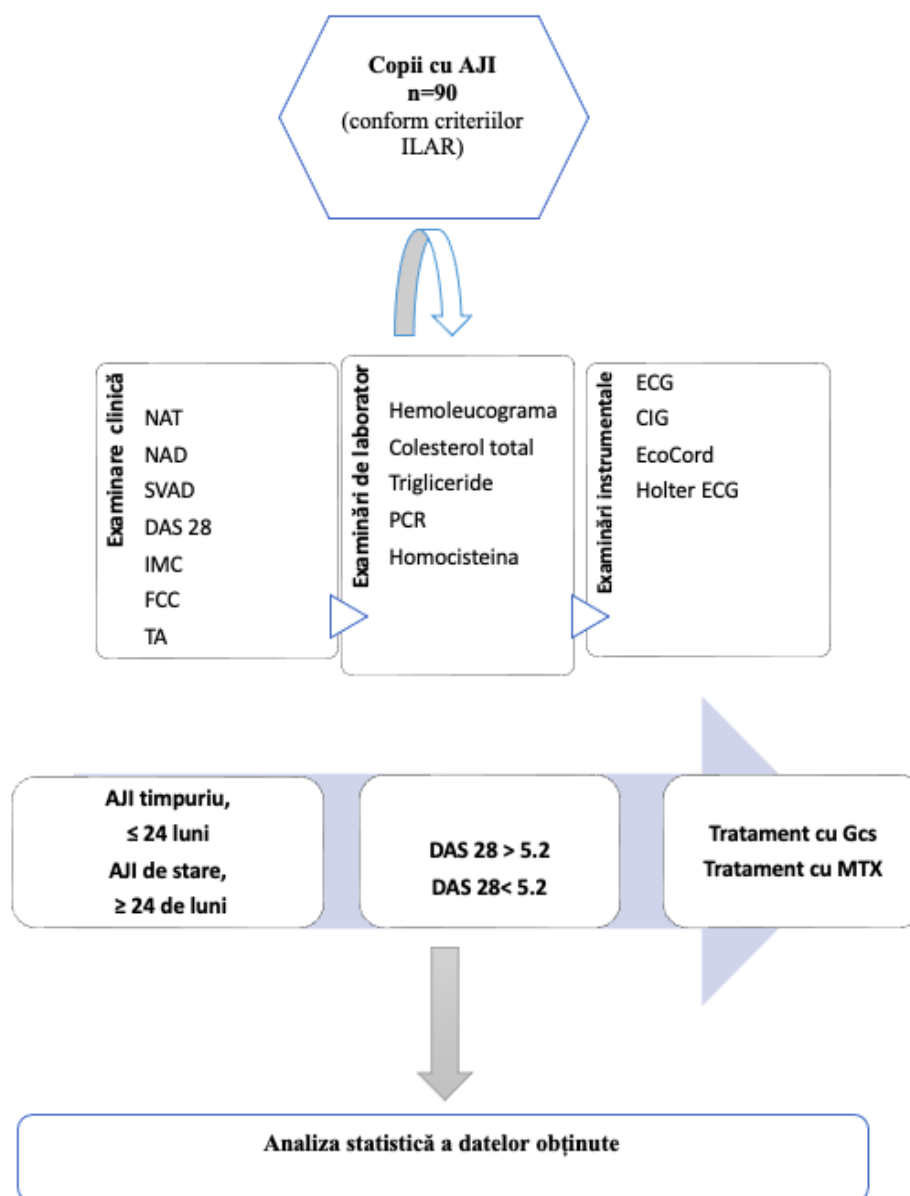
Dintr-o serie de ritmuri cardiace instantanee sau de intervale ciclice înregistrate timp de 24 de ore pot fi obținute date statistice divizate în 2 grupe: (1) parametri derivați din măsurarea directă a intervalelor NN sau a ritmului cardiac instantaneu și (2) cele derivate din diferențele dintre intervalele NN. Domeniul de timp poate fi analizat cu metode statistice și geometrice.

### ***1.3. Metode de prelucrare și analiza rezultatelor obținute***

Chestionarul studiului a inclus analiza statistică cu ajutorul programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20, și Microsoft Excel 2010. Dependența statistică dintre parametri calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul Chi pătrat ( $\chi^2$ ). Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile loturilor de cercetare s-a utilizat criteriul t Student. Testarea egalității a trei și mai multe medii, în studiul conform numărului de componente și clustere s-a efectuat prin analiza dispersională (procedeul ANOVA).

Interacțiunea dintre diferiți parametri cantitativi (antropometrici, hemodinamici, biochimici) s-a stabilit prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r).

S-a efectuat calculul riscului relativ, elaborând tabelul 2x2” și calcularea indicatorilor necesari: riscul bolii la expuși:  $P_1=a/(a+b)$ ; riscul bolii la neexpuși:  $P_0=c/(c+d)$ ; riscul relativ:  $RR=P_1/P_0$ ; riscul în populație (frecvența celor expuși la factorul de risc).



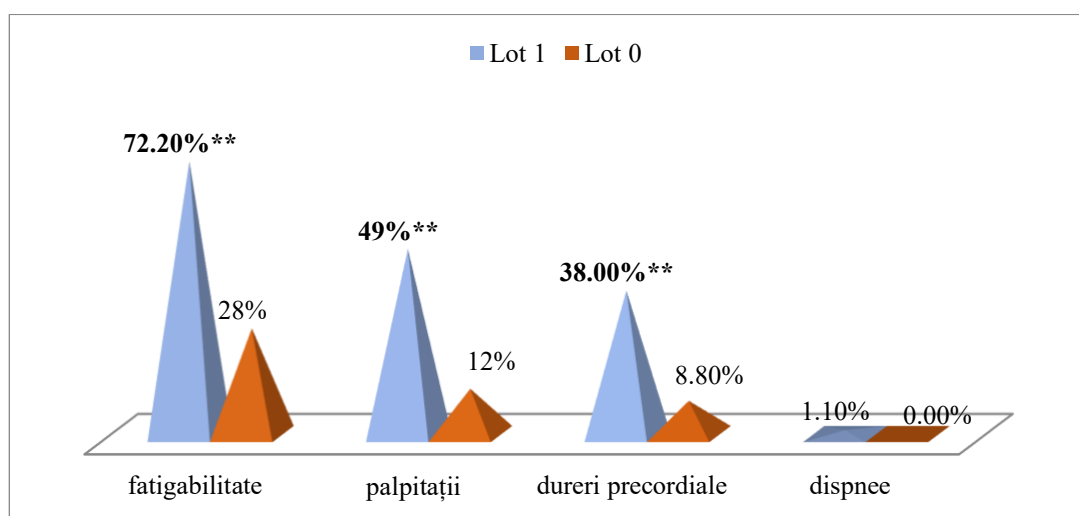
**Fig. 1.1. Designul studiului**

## **2. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ A COPIILOR CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

### **2.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți**

În cadrul acestui compartiment de cercetare clinico-paraclinică, efectuată la 90 de copii cu diagnosticul de AJI (*conform criteriilor ILAR 1997*), a fost evaluat spectrul condițiilor de afectare cardiovasculară: particularitățile clinice, imagistice funcționale, hemodinamice, vegetative, IMC, lipidograma (colesterol total, trigliceride), homocisteina în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului administrat.

La analiza structurii acuzelor din partea sistemului cardiovascular a fost observată mai frecvent prezența fatigabilității la 65 de copii (72,2%), urmată de palpitații cardiace - 44 de copii (48,9%), dureri precordiale - 34 de copii (37,8%) și dispnee - un copil (1,1%). Durerile precordiale au fost semnificativ mai frecvent întâlnite la pacienții cu AJI în comparație cu lotul martor (37,8% vs. 8,8%;  $\chi^2 = 26,500$ ,  $gl = 1$ , unde  $p < 0,001$ ). Fatigabilitatea a fost depistată mai frecvent la copiii cu AJI în comparație cu lotul martor (72,2% vs. 28%,  $\chi^2 = 18,775$ ,  $gl = 1$ , unde  $p < 0,01$ ). De asemenea, copiii cu AJI, în comparație cu copiii din lotul martor, au menționat mai frecvent palpitații cardiace (48,9 % vs. 12%), unde  $\chi^2 = 35,761$ ,  $gl=1$ , unde  $p < 0,001$  (Fig. 2.1).



**Fig. 2.1. Spectrul acuzelor din partea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI**

*Notă:* Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); Lot 1 –copii cu artrită juvenilă idiopatică; L 0 – copii din lotul martor; \*\* $p < 0,01$

În concluzie, cele mai frecvente acuze din partea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI au fost: fatigabilitate, palpitații cardiace și cardialgii. Au fost observate diferențe statistic importante atât în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii, cât și în funcție de tratamentul administrat.

La toți copiii incluși în studiu a fost determinat incelele masei corporale (IMC), valoarea medie a căruia comparativ cu lotul de control a fost de  $18,10 \pm 0,36$  (valoarea minimă a fost de 12,1 și valoarea maximă a fost de 27,7) vs.  $18,33 \pm 0,12$  (valoarea minimă a fost de 16,0 și respectiv valoarea maximă a fost de 26,3). Creșteri ale  $IMC > 27$  au fost raportate la 15% din copiii cu AJI și la 18% din copiii din lotul martor. Diferențe statistice semnificative ale IMC la copiii cu AJI și lotul martor nu s-au determinat ( $p > 0,05$ ).

În urma analizei IMC, a masei corporale și a taliei, conform tabelor percentilice, au fost notate diferențe statistice semnificative în funcție de activitatea bolii și tratamentul cu Gcs. Astfel, la copiii cu o activitate înaltă a bolii s-a notat mai frecvent prezența deficitului ponderal și statural,

comparativ cu subiecții cu activitate moderată sau scăzută a bolii (38% vs. 10,4% și 42.2% vs. 8%). De asemenea, copiii care s-au aflat la tratament cu Gcs au prezentat mult mai frecvent un deficit statural (45.4% vs. 12.3%) în comparație cu pacienții care au administrat Gcs.

Evaluarea indicilor hemodinamici s-a efectuat de asemenea în comparație cu lotul martor. În urma analizei rezultatelor au fost stabilite diferențe statistice semnificative între valorile medii ale TAs, TAd și FCC pentru ambele loturi.

Prin urmare, valoarea medie a TAs la copiii cu AJI a fost de  $106,85 \pm 0,7$  mmHg vs.  $103,72 \pm 1,26$  la copiii din lotul de control (diapazonul a fost cuprins între 80 și 130 mmHg),  $F=5,301$ , unde  $p < 0,05$ .

Valoarea medie a TAd a fost de  $79,86 \pm 0,6$  mmHg la copiii cu AJI și  $63,21 \pm 0,7$   $79,86 \pm 0,6$  mmHg la copiii din lotul martor ( $F=266,687$ , unde  $p < 0,001$ ).

Valoarea medie a FCC a fost de  $86,12 \pm 1,6$  băt./min. vs.  $83,18 \pm 0,5$  băt./min. ( $F=3,693$ , unde  $p < 0,05$ ). În tabelul 3.2.2. sunt prezente valorile medii ale TAs, TAd și FCC pentru pacienții cu AJI și copiii din lotul martor (Tab.2.1).

**Tab. 2.1. Valorile medii ale indicilor hemodinamici la copiii investigați**

Indicii	Lot 1 (n=90)		Lot 0 (n=125)		F	p
	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale		
TAs, mmHg	$106,85 \pm 0,70$	88-120	$103,72 \pm 1,29$	80-130	5,301	< <b>0,05*</b>
TAd, mmHg	$79,86 \pm 0,65$	60-86	$63,21 \pm 0,79$	50-90	266,687	< <b>0,001**</b>
FCC, băt./min.	$86,12 \pm 1,67$	56-140	$83,18 \pm 0,53$	66-96	3,693	< <b>0,05*</b>

*Notă: Valorile sunt prezentate ca medie $\pm$ deviație standart pentru datele numerice; valoare lui  $p < 0,05$  – considerată semnificativă; TAs- tensiunea arterială sistolică; TAd – tensiunea arterială diastolică; FCC- frecvența contracțiilor cardiace; n-numărul de copii*

În urma analizei indicilor hemodinamici la copiii cu AJI și lotul martor, putem concluziona că la pacienții cu AJI există o tendință de creștere a TAs, TAd și a FCC, chiar dacă aceste valori au fost încadrate în limitele normei. Acest fapt demonstrează necesitatea evaluării respectivilor indici hemodinamici la fiecare examinare a pacienților cu AJI.

Indicii hemodinamici au fost evaluați în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului administrat.

Prin urmare, la copiii cu AJI s-a observat tendința de creștere atât a TAs, TAd, cât și a FCC, comparativ cu lotul martor ( $p < 0,01$ ). Totodată, a fost observată corelația pozitivă dintre FCC și activitatea bolii ( $p < 0,01$ ). Pentru celelalte categorii de pacienți nu au fost observate diferențe semnificative statistice ( $p > 0,05$ ).

## 2.2. Modificările profilului lipidic în artrita juvenilă idiopatică

Dislipidemia este unul dintre factorii de risc cardiovascular studiați în AJI. Lipidograma (colesterol total, trigliceride) a fost efectuată la toți subiecții incluși în lotul de bază (90 de copii) și lotul martor (125 de copii). Copiii cu AJI au avut valori semnificativ mai crescute ale colesterolului total (CT > 5,2 mmol/l), comparativ cu lotul martor. Astfel, valoarea medie a colesterolului total la copiii cu AJI a fost de 5,34±0,11 mmol/l (diapazonul fiind cuprins între 3,20 mmol/l și 7,9 mmol/l) comparativ cu valoarea medie din lotul martor de 4,7±0,05 mmol/l (diapazonul a fost cuprins între 3,47 mmol/l și 6,10mmol/l), F=28,286, unde p < 0,001.

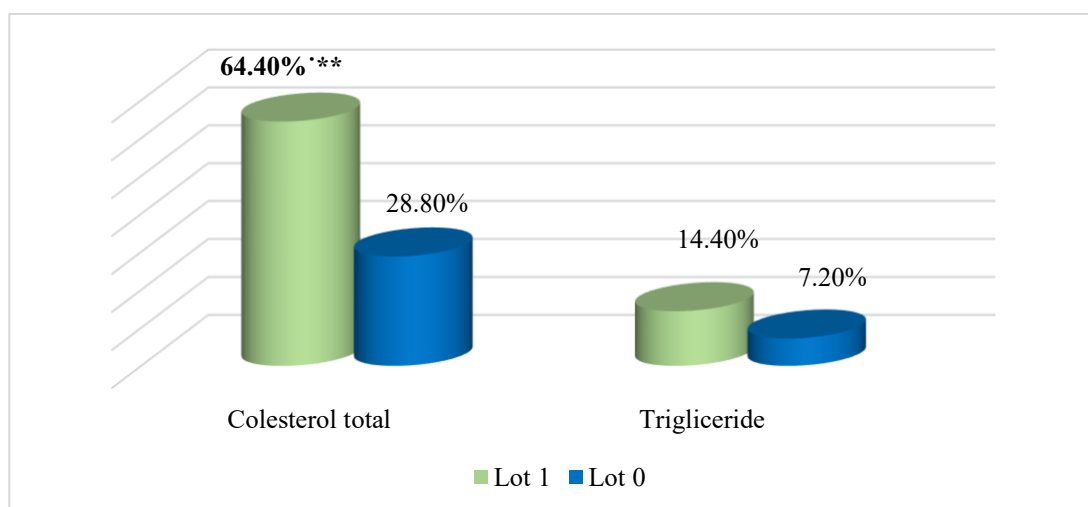
**Tab. 2.2. Indicatorii lipidogramei la copiii cu AJI**

Indicii	Lot 1 (90 copii)		Lot 0 (125 copii)		F	p
	Valoarea medie±SD	Intervale variaționale	Valoarea medie±SD	Intervale variaționale		
Colesterol total, mmol/l	5,34±0,11 mmol/l	3,20-7,90 mmol/l	4,70±0,05 mmol/l	3,47-6,10 mmol/l	28,286	< 0,001**
Trigliceride, mmol/l	1,38±0,05 mmol/l	0,57-3,97 mmol/l	1,41±0,02 mmol/l	0,75 – 2,15 mmol/l	0,169	> 0,05

*Notă: Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standart pentru datele numerice; \*\*- valoarea lui p<0,001 – considerată semnificativă; valoarea lui p>0,05 – considerată nesemnificativă*

De menționat că hipercolesterolemia la copiii cu AJI a fost semnificativ crescută, comparativ cu lotul martor: 58 de copii (64,4%) vs. 36 de copii (28,8%),  $\chi^2=27,019$ , gl=1, p<0,001).

Valori crescute ale TG (TG > 1,9 mmol/l) s-au notat la 13 copii (14,4%) din lotul de bază și la 9 copii (7,2%) din lotul martor (p > 0,05).



**Fig. 2.2. Raportul indicatorilor lipidogramei la copiii cu AJI**

*Notă: Lot 1- copii cu artrită juvenilă idiopatică; Lot 0 – copii din lotul martor; \*\*- p<0,01, valoarea semnificativ statistică*

Unul din obiectivele studiului a fost analiza valorilor CT și TG în funcție de durata bolii, activitatea bolii și tratamentul administrat. În funcție de durata bolii, pacienții au fost divizați în două loturi; lotul I a inclus pacienți cu durata bolii mai mare de 24 de luni, iar lotul II a inclus pacienți cu durata bolii mai mică de 24 de luni.

În urma analizei lipidogramei, s-au notat valori medii ale CT de  $5,97 \pm 0,16$  mmol/l la pacienții din lotul I (valoarea minimă a fost de 3,20 mmol/l și valoarea maximă a fost de 7,90 mmol/l) și de  $4,71 \pm 0,10$  mmol/l (valoarea minimă- 3,20 mmol/l și valoarea maximă 5,90 mmol/l) la pacienții din lotul II ( $F=38,680$ ,  $p < 0,001$ ).

Valoarea medie a TG în lotul I a fost de  $1,33 \pm 0,09$  mmol/l (valoarea minimă – 0,57 mmol/l și valoarea maximă -3,97 mmol/l) și de  $1,44 \pm 0,06$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 0,65 mmol/l și valoarea maximă a fost de 2,50 mmol/l) în lotul II (Tab. 2.3).

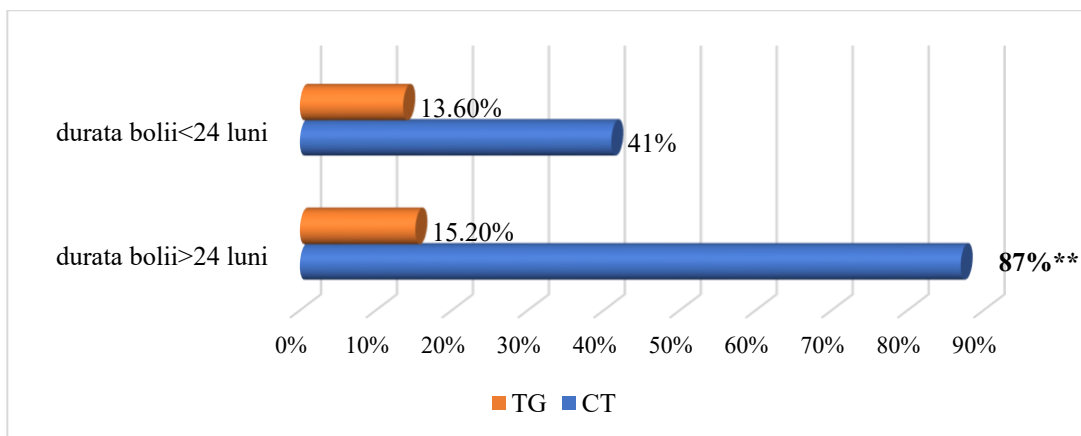
**Tab. 2.3. Variațiile CT și TG în dependență de durata bolii la copiii cu AJI**

Parametri	L I (46 copii)		L II (44 copii)		F	p
	M	m	M	m		
Valoarea medie a CT, mmol/l	5,97	0,16	4,71	0,10	38,680	< 0,001**
Valoarea medie a TG, mmol/l	1,33	0,09	1,44	0,65	0,979	>0,05

*Notă: L I – copii cu durata bolii mai mare de 24 de luni; L II- copii cu durata bolii mai mică de 24 de luni; CT – colesterol total; TG – trigliceride;  $p < 0,001$  – valoare considerată semnificativă;  $p > 0,05$  – valoare nesemnificativă*

În lotul copiilor cu durata bolii mai mare de 24 de luni s-a notat creșterea CT la 40 de copii (87%) și la 18 copii (41%) cu o durată a bolii mai mică de 24 de luni ( $\chi^2=20,811$ ,  $gl=1$ , unde  $p < 0,001$ ).

Nu s-au notat diferențe statistice semnificative pentru valorile TG. Astfel, în lotul I, valori crescute ale TG s-a notat la 7 copii (15,6%) și respectiv la 6 copii (13,6 %) în lotul II (Fig.2.3).



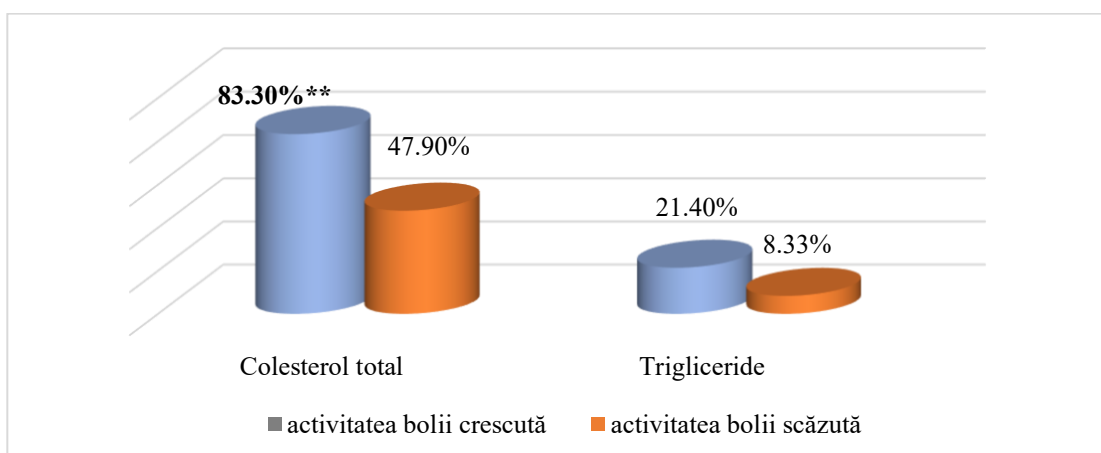
**Fig.2.3. Evoluția indicatorilor lipidogramei în funcție de durata bolii la copiii cu AJI**

*Notă:* TG – trigliceride; CT – colesterol total; \*\* -  $p < 0,001$ , valoare considerată semnificativă

În funcție de gradul de activitate a bolii, pacienții cu AJI de asemenea au fost divizați în două loturi: lotul I a inclus pacienți cu grad înalt de activitate a bolii ( $DAS\ 28 > 5.1$ ), iar lotul II a inclus pacienți cu grad moderat sau scăzut a bolii ( $DAS\ 28 < 5.1$ ). Prin urmare, valorile medii ale CT la pacienții din lotul I au fost de  $5,88 \pm 1,12$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 3,20 mmol/l și valoarea maximă a fost de 7,90 mmol/l) și de  $4,87 \pm 0,87$  mmol/l (valoarea minimă - 3,20 mmol/l și valoarea maximă 7,20 mmol/l) la pacienții din lotul II ( $F=23,012$ ,  $p < 0,001$ ).

În lotul copiilor cu grad înalt de activitate a bolii s-a notat creșterea CT la 35 de copii (83,3%) și la 23 de copii (47,9%) cu grad de activitate moderat sau scăzut a bolii ( $\chi^2=12,262$ ,  $gl - 1$ ,  $p < 0,001$ ).

Nu s-au notat diferențe statistice semnificative pentru valorile TG. Astfel, creșteri ale TG s-au notat la 9 copii (21,4%) cu activitate înaltă a bolii și respectiv la 4 copii (8,33%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii (Fig.2.4).



**Fig. 2.4. Ponderea modificărilor indicatorilor lipidogramei în funcție de activitatea bolii la copiii cu AJI**

*Notă:* \*\* -  $p < 0,001$ , valoare considerată înalt semnificativă



Analiza lipidogramei la pacienții cu AJI s-a efectuat și în funcție de tratamentul administrat. Astfel, în funcție de tratamentul cu Gcs, au fost divizate alte două loturi de pacienți: lotul I a inclus pacienți care se aflau la tratament cu Gcs, iar lotul II a inclus pacienți care nu se aflau la tratament cu Gcs. Valorile medii ale CT la pacienții din lotul I au fost de  $5,89 \pm 1,10$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 3,80 mmol/l și valoarea maximă a fost de 7,90 mmol/l) și de  $5,03 \pm 1,0$  mmol/l (valoarea minimă- 3,20 mmol/l și valoarea maximă 7,90 mmol/l) la pacienții din lotul II ( $F=14,158$ ,  $p < 0,001$ ).

În lotul copiilor care au administrat Gcs s-a notat creșterea CT la 28 de copii (84,8%) și la 30 de copii (52,6%) care nu se aflau la tratament cu Gcs ( $\chi^2=9,467$ ,  $gl=1$ ,  $p<0,001$ ).

În funcție de tratamentul cu MTX, pacienții cu AJI au fost de asemenea divizați în două loturi: lotul I a inclus pacienți care primeau MTX și lotul II a inclus pacienți care nu se aflau la tratament cu MTX. În urma analizei s-a constatat că valorile medii ale CT în lotul I au fost de  $5,7 \pm 1,2$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 3,50 mmol/l și valoarea maximă a fost de 7,90 mmol/l) și de  $5,0 \pm 0,92$  mmol/l (valoarea minimă- 3,20 mmol/l și valoarea maximă 7,20 mmol/l) la pacienții din lotul II ( $F=11,834$ ,  $p < 0,001$ ).

În lotul copiilor care au primit MTX s-a notat creșterea CT la 31 de copii (79,5%) și la 27 de copii (53%) care nu au primit tratament cu MTX ( $\chi^2=6,797$ ,  $gl=1$ , unde  $p < 0,01$ ).

### 2.3. Homocisteina – factor de risc cardiovascular netradițional

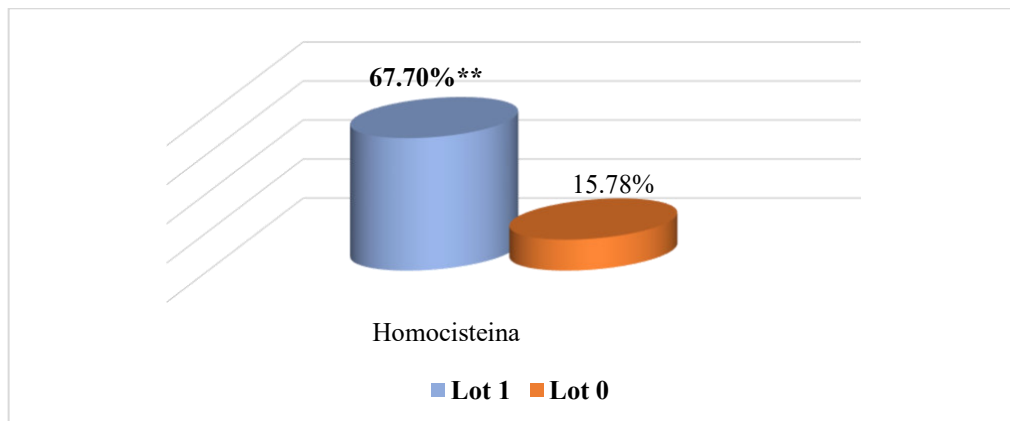
În ultimii ani se acordă o atenție deosebită homocisteinei, aproximativ 50% din pacienții cu boli cardiovasculare prezintă hiperhomocisteinemie [5]. Astfel, ne-am propus să analizăm homocisteina ca factor de risc cardiovascular netradițional. Hcy a fost apreciată la 90 de copii cu AJI și la 95 de copii din lotul martor. Valoarea medie a Hcy la copiii cu AJI a fost de  $14,69 \pm 0,61$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 2,50 mmol/l și valoarea maximă a fost de 29,50 mmol/l) și de  $9,43 \pm 0,29$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 2,50 mmol/l și valoarea maximă a fost de 16,20 mmol/l) la copiii din lotul martor (Tab. 2.4).

**Tab. 2.4. Activitatea homocisteinei la copiii cu AJI**

Parametru	L 1 (90 copii)		L0 (95 copii)		F	p
	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale		
Homocisteina, mmol/l	$14,69 \pm 0,61$ mmo/l	2,50 -29,50 mmol/l	$9,43 \pm 0,29$ mmol/l	2,50- 16,20 mmol/l	61,889	< <b>0,001</b> **

*Notă:* Valorile sunt prezentate ca medie  $\pm$  deviație standart pentru datele numerice; \*\* - valoarea lui  $p < 0,01$ , considerată semnificativă statistic; L1- copii cu artrită juvenilă idiopatică, L0 - copii din lotul martor

La copiii cu AJI s-au notat valori semnificativ crescute ale homocisteinei (Hcy > 12 mmol/l), la 61 de copii (67,7% ) și doar la 15 copii (15,78 %) din lotul martor, unde  $\chi^2= 51,328$ ,  $gl=1$ ,  $p< 0,001$ (Fig. 2.5).

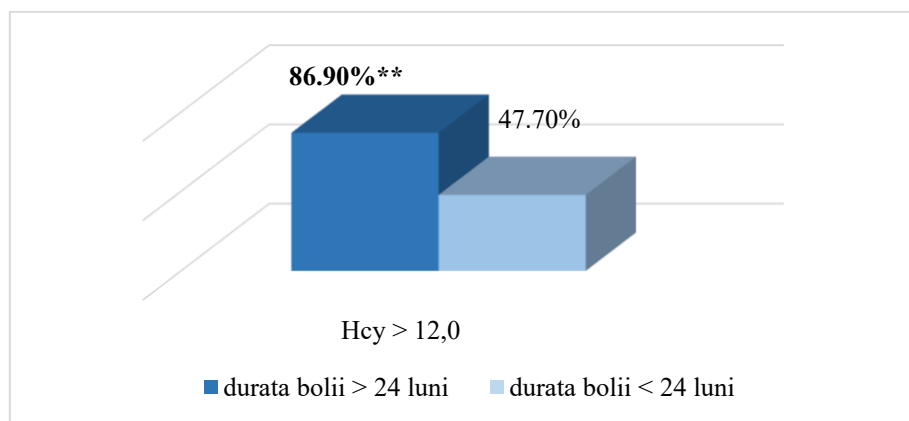


**Fig. 2.5. Analiza comparativă a homocisteinei la copiii cu AJI**

*Notă:* Lot 1 - copii cu artrită juvenilă idiopatică; Lot 0 - copii din lotul martor; \*\* -  $p<0,001$ , valoare semnificativă statistic

În funcție de durata bolii, valoarea medie a homocisteinei a fost de  $17,62 \pm 4,5$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 12,0 mmol/l și valoarea maximă a constituit 29,5 mmol/l) la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni și de  $8,53 \pm 2,24$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 2,50 mmol/l și valoarea maximă – 11,50 mmol/l) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni ( $F=104,749$ , unde  $p < 0,001$ ).

Prin urmare, la copiii cu durata bolii mai mare există o tendință de creștere a valorilor Hcy. La copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni s-au notat creșteri ale valorilor Hcy la 40 de copii (86,9%) și la 21 de copii (47,7%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni ( $\chi^2=15,847$ ,  $gl=1$ , unde  $p < 0,001$ ).

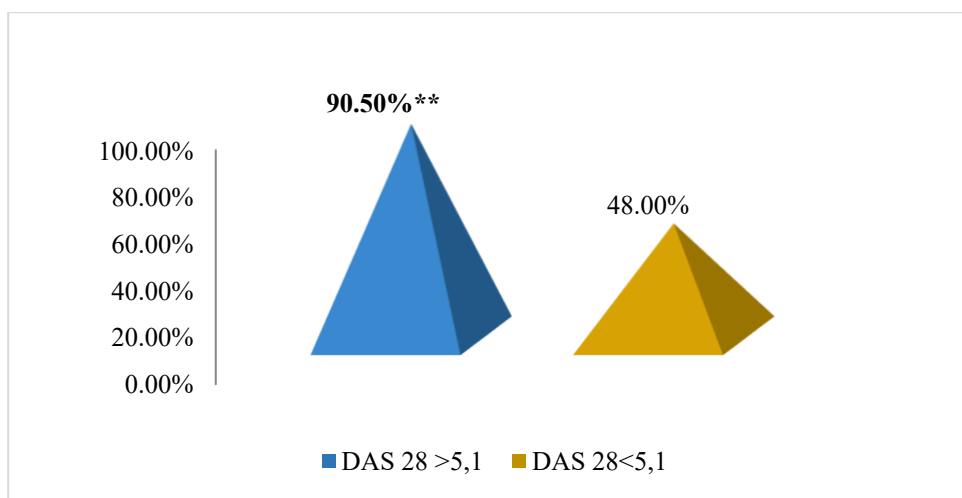


**Fig. 2.6. Nivelul Hcy în funcție de durata bolii la copiii cu AJI**

*Notă:* Hcy – homocisteina; \*\* -  $p<0,001$ , valoare considerată înalt semnificativă

De asemenea, ne-am propus să evaluăm activitatea bolii la pacienții cu valori crescute ale Hcy. Astfel, la copiii cu valori crescute ale Hcy, valoarea medie a DAS 28 a fost de  $4,93 \pm 1,14$  (valoarea minimă – 2,34 și valoarea maximă – 7,61) și de  $3,80 \pm 1,03$  (valoarea minimă – 2,02, valoarea maximă – 5,89) la copiii cu valori normale ale Hcy (unde  $F = 20,183$ ,  $p < 0,001$ )

La copiii cu activitate înaltă a bolii ( $DAS\ 28 > 5,1$ ), valori crescute ale Hcy au fost notate la 38 de copii (90,5%) și la 23 de copii (48%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii ( $DAS\ 28 < 5,1$ ), unde  $\chi^2 = 18,578$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$  (Fig.2.7).



**Fig. 2.7. Nivelul Hcy la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii**

În funcție de tratamentul cu Gcs, valoarea medie a Hcy a fost de  $17,31 \pm 6,0$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 6,24 mmol/l și valoarea maximă a fost de 29,50 mmol/l) la pacienții care au primit Gcs și de  $13,17 \pm 5,13$  mmol/l (valoarea minimă -2,50 mmol/l și valoarea maximă – 28,70 mmol/l) la copiii care nu au primit Gcs ( $F = 11,980$ , unde  $p < 0,001$ ).

Valori crescute ale Hcy au fost notate la 28 de copii (85%) care au administrat Gcs și la 33 de copii (58 %) care nu au administrat corticosteroizi ( $\chi^2 = 6,953$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,005$ ).

Valori statistice semnificative au fost notate și în funcție de tratamentul cu MTX. Astfel, valoarea medie a Hcy a fost de  $17,57 \pm 5,47$  mmol/l (valoarea minimă a fost de 6,37 mmol/l și valoarea maximă a fost de 29,50 mmol/l) la pacienții care au primit MTX și de  $12,49 \pm 5,0$  mmol/l (valoarea minimă - 2,50 mmol/l și valoarea maximă -28,70 mmol/l) la copiii care nu au primit tratament cu MTX ( $F = 20,718$ ,  $p < 0,001$ ).

Din numărul total de copii care au administrat MTX, la 35 de subiecți (90%) s-au notat creșteri ale Hcy serice comparativ cu 26 de copii (50,1%) care nu au administrat tratament cu MTX ( $\chi^2 = 15,205$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ).

#### ***2.4. Modificările electrocardiografice și ecocardiografice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică***

Pentru evaluarea detaliată a modificărilor cardiace la copiii cu AJI s-a efectuat ECG în 12 derivații. Analiza parametrilor electrocardiografici la toți copiii incluși în studiu a notat un ritm cardiac sinusal. Prezența dereglărilor de repolarizare s-a înregistrat la 23 de copii (28%) cu AJI. Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 14 copii (17%), dintre care la 13 copii (15,9%) s-a notat bloc complet de ram drept al fasciculului His, iar la un copil (1,2%) s-a notat bloc complet de ram stâng al fasciculului His. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 36 de copii (44%), respectiv tahicardie - 17 copii (20,7%); bradicardie - 9 copii (11%); extrasistole ventriculare - 8 copii (9,8%) și extrasistole supraventriculare - 2 copii (2,4%). Au fost înregistrate următoarele modificări la nivelul ventriculelor: hiperfuncția VS - 16 copii (19,5%); hiperfuncția VD - un copil (1,2%) și hipertrofia VD - un copil (1,2%) și a VS la fel s-a înregistrat la un copil (1,2%). Durata medie a intervalului QT a constituit  $0,35 \pm 0,02$  ms (valoarea minimă a constituit 0,29 ms și valoarea maximă a fost de 0,43 ms. Durata intervalului PR a avut o valoare medie de  $0,12 \pm 0,01$  ms (valoarea minimă a fost de 0,10 ms și valoarea maximă a fost 0,18 ms).

În cadrul studiului, au fost înregistrați și parametrii ecocardiografici la pacienții cu AJI. Valoarea medie a diametrului anteroposterior al atrului stâng a fost de  $25,28 \pm 3,56$  mm. La analiza proprietăților ventriculului stâng au fost realizate următoarele constatări: DTD VS -  $40,57 \pm 8,20$  mm; DTS VS -  $23,99 \pm 3,35$  mm; fracția de scurtare a VS -  $39,43 \pm 3,76$  % și fracția de ejeție a VS calculată prin metoda Simpson biplan a fost de  $70,47 \pm 4,61$  %.

Printre cele mai frecvente modificări valvulare prezente la copiii cu AJI au fost: prezența prolapsului de valvă mitrală, anterior s-a notat la 68 de copii (94,4%); regurgitare la nivelul valvei tricuspide a fost observată la 58 de copii (80,6%); regurgitare la nivelul valvei pulmonare - 49 de copii (68,1%); indurarea valvei mitrale - 48 de copii (66,7%) și regurgitare la nivelul valvei mitrale - 8 copii (11,1%). Cordajul fals a fost observat la 48 de copii (66,7%).

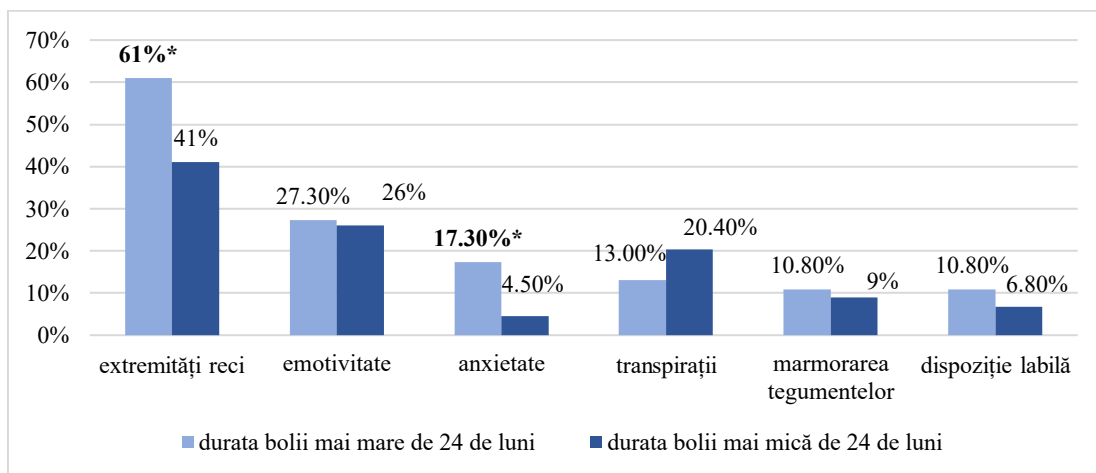
În urma analizei modificărilor electrocardiografice la copiii cu AJI, s-a constatat mai frecvent dereglarea proceselor de repolarizare și tahicardia. Totodată, a fost observată frecvența crescută a bradicardiei la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni și la copiii care nu au administrat corticosteroizi. Diferențe semnificative statistice nu au fost notate în cazul modificărilor ecocardiografice.

### 3. AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

#### 3.1. Spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ în AJI

Studierea spectrului acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ a identificat prezența extremităților reci la 46 de copii (51,1%), emotivitate - 24 de copii (26,7%), transpirații - 15 copii (16,7%), anxietate - 10 copii (11,1%), dispoziție labilă - 8 copii (8,9%) și excitabilitate - 4 copii (4,4%). Menționăm faptul că subiecții cu AJI au manifestat mai frecvent extremități reci comparativ cu copiii din lotul martor (51,1% vs. 11 %,  $\chi^2=26,342$ ,  $gl=1$ , unde  $p < 0,001$ ). Nu au fost notate diferențe semnificative pentru emotivitate, anxietate și transpirații în comparație cu lotul martor ( $p > 0,05$ ).

În spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ, conform duratei bolii, s-a notat: extremități reci au prezentat 61% din copiii din lotul I, comparativ cu 41% din copiii înregistrați în lotul II ( $\chi^2=3,586$ ,  $gl=1$ ,  $p < 0,05$ ); emotivitate s-a notat la 12 copii (26%) din grupul I și la 12 copii (27,3%) din grupul II; anxietate au prezentat 8 copii (17,3 %) din lotul I, comparativ cu 2 copii (4,5%) din lotul II ( $\chi^2=4,529$ ,  $gl=1$ ,  $p < 0,05$ ); transpirații au manifestat 6 copii (13%) din grupul I și 9 copii (20,4%) din grupul II; marmorarea tegumentelor au prezentat 5 copii (10,8%) din grupul I și 4 copii (9%) din grupul II; dispoziție labilă s-a notat la 5 copii (10,8%) din grupul I și la 3 copii (6,8%) din grupul II. Excitabilitate au prezentat 2 copii (4,4%) din lotul I și 2 copii (4,6%) din lotul II.



**Fig. 3.1. Manifestările clinice din partea sistemului nervos vegetativ în funcție de durata bolii**

*Notă: \*- $p < 0,05$ , valoare considerată semnificativă*

Conform activității bolii, din partea sistemului nervos vegetativ s-au notat următoarele acuze: extremități reci - 23 de copii (55%) din grupul I și 23 de copii (48%) din grupul II;

emotivitate - 15 copii (35,7%) din grupul I și 9 copii (18,7%) din grupul II ( $\chi^2 = 3,296$ ,  $gl=1$  unde  $p < 0,05$ ); transpirații - 9 copii (21,4%) din grupul I și 6 copii (12,5%) din grupul II; anxietate - 5 copii (12%) din grupul I și 5 copii (10,4%) din grupul II; dispoziție labilă - 5 copii (12%) din grupul I și 3 copii (6,25%) din grupul II și excitabilitate - 2 copii (4,7%) din grupul I și 2 copii (4,2%) din grupul II.

În funcție de tratamentul cu glucocorticosteroizi s-a notat: extremități reci au prezentat 16 copii (48,5%) din lotul I, comparativ cu 30 de copii (52,6%) din lotul II; emotivitate s-a notat la 14 copii (42,4%) din grupul I și la 10 copii (17,5%) din grupul II ( $\chi^2 = 6,616$ ,  $gl=1$ ,  $p < 0,01$ ); anxietate au prezentat 4 copii (12,2%) din lotul I, comparativ cu 6 copii (10,5%) din lotul II; transpirații au manifestat 4 copii (12,2%) din grupul I și 11 copii (19,2%) din grupul II; dispoziție labilă s-a notat la 4 copii (12,2%) din grupul I și la 4 copii (7%) din grupul II și excitabilitate au prezentat un copil (3%) din lotul I și 3 copii (5,2%) din lotul II.

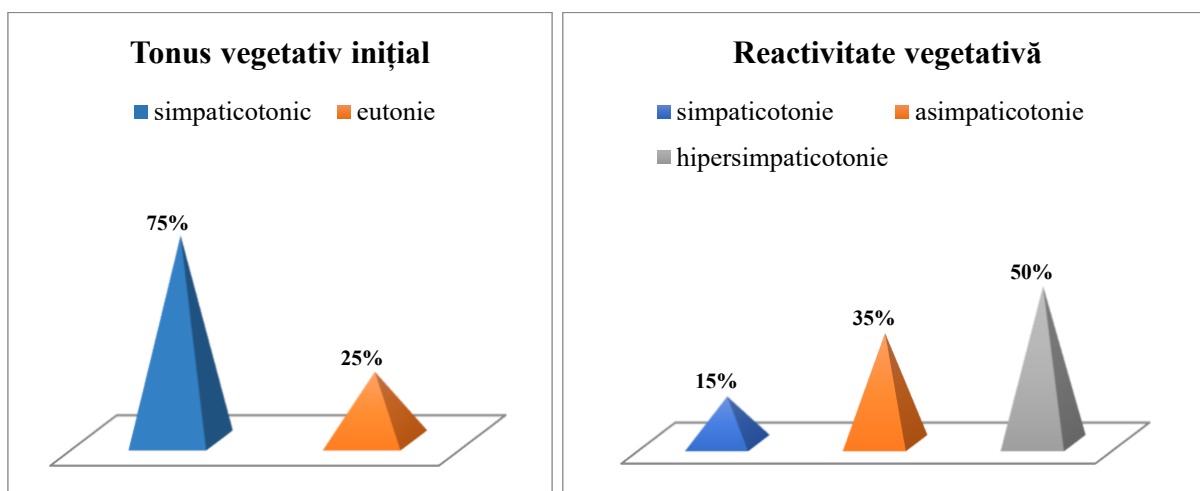
În funcție de tratamentul cu MTX s-a notat: extremități reci au prezentat 21 de copii (53,8%) din lotul I, comparativ cu 25 de copii (49%) din lotul II; emotivitate s-a notat la 16 copii (41%) din grupul I și la 8 copii (15,7%) din grupul II (unde  $\chi^2 = 7,256$ ,  $gl=1$ , unde  $p < 0,005$ ); anxietate au prezentat 5 copii (12,8%) din lotul I, comparativ cu 5 copii (9,8%) din lotul II; transpirații au manifestat 6 copii (15,4%) din grupul I și 9 copii (17,2%) din grupul II; marmorarea tegumentelor au prezentat 4 copii (10,3%) din grupul I și 5 copii (9,8%) din grupul II; dispoziție labilă s-a notat la 4 copii (10,3%) din grupul I și la 4 copii (7,8%) din grupul II și excitabilitate au prezentat 3 copii (7,7%) din lotul I și un copil (2%) din lotul II.

### **3.2. Analiza parametrilor cardiointervalografiei în artrita juvenilă idiopatică**

Determinarea reglării vegetative a avut loc prin efectuarea *cardiointervalografiei și Holter ECG 24 ore* cu aprecierea indicilor variabilității cardiace ( pNN50, SDNN, SDANN, rMSSD) ca model de factor netradițional de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică.

Cardiointervalografia (CIG) a fost efectuată la 20 de copii din lotul de studiu. Parametrii medii orizontali ai cardiointervalografiei înregistrați la copiii cu AJI au fost: valoarea medie a  $M_o$  orizontală -  $0,67 \pm 0,15$ ;  $A_{mo}$ , orizontală -  $26,51 \pm 9,08$ ;  $\Delta X$  orizontală -  $0,20 \pm 0,11$  % și respectiv,  $IN$ , orizontală -  $163,40 \pm 123,164$ . Valorile medii ale parametrilor verticali au fost următoarele:  $M_o$  verticală -  $0,60 \pm 0,10$ ;  $A_{mo}$ , verticală -  $29,40 \pm 7,05$  %;  $\Delta X$  verticală -  $0,16 \pm 0,078$  și  $IN$  verticală -  $200,2 \pm 125,1$ . Valoarea medie a raportului  $IN$  a fost de  $2,15 \pm 1,95$ .

Tonusul vegetativ inițial simpaticotonic s-a notat în 75% din cazuri și eutonie în 25% din cazuri. Reactivitate vegetativă simpaticotonică s-a menționat la 15% din copii, asimpatotonică la 35% din copii, iar hipersimpaticotonică a fost notată la 50% din numărul copiilor (Fig.3.2).



**Fig. 3.2. Parametrii cardiointervalografiei la copiii cu AJI**

### ***3.3. Studiarea indicilor variabilității ritmului cardiac în artrita juvenilă idiopatică***

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) reprezintă un marker electrocardiografic non-invaziv ce reflectă activitatea componentelor simpatic și vagal a SNA ale nodului sinoatrial al inimii.

VRC a fost determinată la 45 de copii cu AJI. Indicii VRC studiați au fost: PNN 50; SDANN; SDNN și rMSSD.

În funcție de activitatea bolii, valoarea medie a PNN50 la copiii cu DAS 28<5,1 a fost de  $31,97 \pm 21,08$  (valoarea minimă - 7,7 și valoarea maximă - 73,2), comparativ cu  $18,34 \pm 13,15$  (valoarea minimă - 0,0 și valoarea maximă - 45,7) la copiii cu DAS 28>5,1 ( $F=5,988$ , unde  $p<0,01$ ); valoarea medie SDANN -  $165,14 \pm 31,04$  (valoarea minimă -127,0 și valoarea maximă - 208,0) la copiii cu DAS 28<5,1, comparativ cu SDANN -  $147,64 \pm 45,64$  (valoarea minimă - 43,0 și valoarea maximă - 309,0) la copiii cu DAS 28>5,1; valoarea medie SDNN -  $175,71 \pm 42,19$  (valoarea minimă - 131,0 și valoarea maximă - 265,6), comparativ cu  $140,03 \pm 46,47$  (valoarea minimă - 46,0 și valoarea maximă - 253,9) la copiii cu DAS 28>5,1 ( $F= 4,385$ , unde  $p<0,05$ ) și valoarea medie rMSSD a fost de  $62,75 \pm 19,05$  (valoarea minimă - 35,2 și valoarea maximă - 82,0) la copiii cu DAS 28<5,1, comparativ cu  $54,24 \pm 24,9$  (valoarea minimă -5,0 și valoarea maximă - 143,7) la copiii cu DAS 28>5,1.

În funcție de durata bolii, valoarea medie a PNN50 a fost de  $20,20 \pm 15,19$  (valoarea minimă a fost de 0,0 și valoarea maximă - 49,1) la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni, comparativ cu  $22,81 \pm 17,29$  (valoarea minimă - 4,0 și valoarea maximă - 73,2) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni; valoarea medie SDANN a fost de  $153,55 \pm 47,17$  (valoarea minimă - 43,0 și valoarea maximă - 309,0) la copiii din grupul I, comparativ cu  $146,31 \pm 35,65$  (valoarea minimă - 86,8 și valoarea maximă - 208,0) la copiii din grupul II; valoarea medie SDNN la copiii cu durata

bolii mai mare a fost de  $146,80 \pm 54,05$  (valoarea minimă - 46,0 și valoarea maximă - 265,6), comparativ cu  $147,91 \pm 31,92$  (valoarea minimă - 78 și valoarea maximă - 203,7) la copiii cu durata bolii mai mică și valoarea medie rMSSD la copiii cu durata bolii mai mare a fost de  $54,83 \pm 26,63$  (valoarea minimă - 5,0 și valoarea maximă - 143,7), comparativ cu copiii cu durata bolii mai mică, unde valoarea medie a rMSSD a fost de  $58,17 \pm 17,80$  (valoarea minimă - 23,0 și valoarea maximă a fost de 85,4). Diferențe statistice semnificative în funcție de durata bolii nu s-au observat ( $p > 0,05$ ).

S-au observat diferențe statistice semnificative ale parametrilor VRC la copiii care se aflau la tratament cu Gcs, astfel, valoarea medie a PNN50 a fost de  $13,49 \pm 11,07$  (valoarea minimă - 0,0 și valoarea maximă - 45,7) la copiii ce au administrat Gcs, comparativ cu  $30,54 \pm 15,85$  (valoarea minimă fiind de 7,7 și valoarea maximă fiind de 73,2) la copiii ce nu au administrat Gcs ( $F=18,004$ ,  $p < 0,001$ ); valoarea medie a SDANN a fost de  $150,90 \pm 52,85$  (valoarea minimă - 43,0 și valoarea maximă - 309,0), comparativ cu  $151,44 \pm 28,84$  (valoarea minimă - 86,8 și valoarea maximă - 207,8) la copiii care nu se aflau la tratament cu Gcs; valoarea medie a SDNN a fost de  $128,45 \pm 46,25$  (valoarea minimă - 46,0 și valoarea maximă - 253,9) la copiii care au primit Gcs, comparativ cu  $170,57 \pm 38,36$  (valoarea minimă - 90,2 și valoarea maximă - 265,6,  $F=10,687$ ,  $p < 0,001$ ) și valoarea medie a rMSSD a fost de  $44,22 \pm 18,49$  (valoarea minimă - 5,0 și valoarea maximă - 80,9) la copiii care au primit Gcs, comparativ cu  $70,61 \pm 21,98$  (valoarea minimă - 35,2 și valoarea maximă - 143,7) la copiii care nu au primit tratament cu Gcs,  $F=19,132$ , unde  $p < 0,001$  (Tab.3.1).

**Tab. 3.1. Parametrii VRC în dependență de tratamentul cu corticosteroizi la copiii cu AJI**

Parametri	Cu Cs		Fără Cs		F	p
	M	Dev. std.	M	Dev. std.		
PNN50	13,49	11,07	30,54	15,85	18,004	< 0,001**
SDANN	150,90	52,85	151,44	28,84	0,002	>0,05
SDNN	128,45	46,25	170,57	38,36	10,687	<0,001**
rMSSD	44,22	18,49	70,61	21,98	19,132	<0,001**

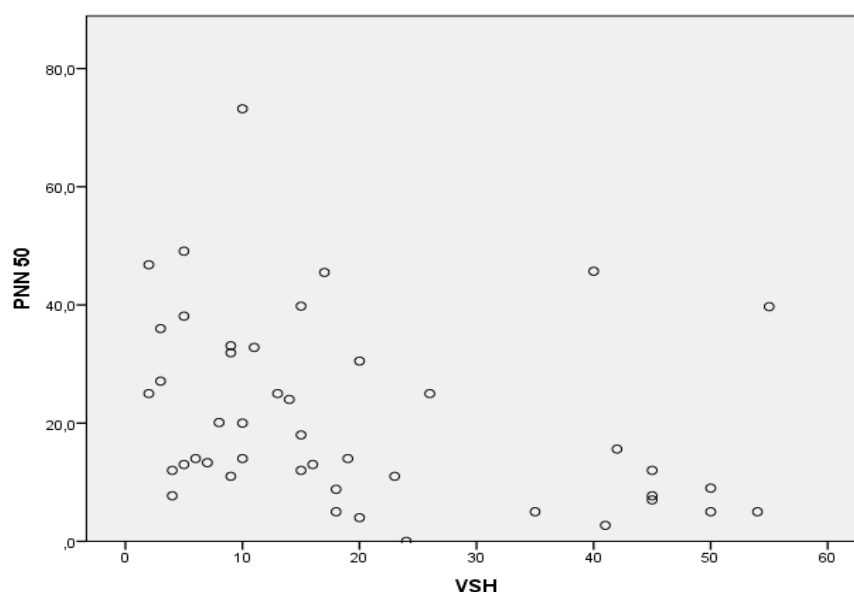
*Notă:* cu Cs - copii care au primit corticosteroizi; fără Cs - copii care nu au primit corticosteroizi; M - valoarea medie; dev. std. - deviație standard; pNN50 - numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN; SDANN - deviația standard a mediei intervalelor NN pe segmente de 5 min din întreaga înregistrare; SDNN - deviația standard a tuturor intervalelor RR normale; rMSSD - rădăcina medie pătratică a diferențelor succesive dintre bătăile normale ale inimii; \*\* -  $p < 0,001$ , valoare considerată înalt semnificativă;  $p > 0,05$  - valoare nesemnificativă

În același timp, la pacienții care se aflau la tratament cu MTX s-au semnalat scăderi considerabile ale parametrilor VRC, comparativ cu pacienții care nu au primit MTX. Astfel,



valoarea medie a PNN50 la pacienții ce primeau MTX a fost de  $15,13 \pm 12,10$  (valoarea minimă - 0,0 și valoarea maximă - 49,1), comparativ cu  $31,82 \pm 16,27$  (valoarea minimă - 7,7 și valoarea maximă - 73,2) la copiii care nu se aflau la tratament cu MTX ( $F=15,285$ ,  $p<0,001$ ); valoarea medie a SDANN la copiii din lotul I a fost de  $151,91 \pm 49,48$  (valoarea minimă - 43,0 și valoarea maximă - 309,0), comparativ cu  $149,74 \pm 30,80$  (valoarea minimă - 86,8 și valoarea maximă - 207,8) la copiii din lotul II ( $F=0,025$ ,  $p>0,05$ ); valoarea medie a SDNN a fost de  $134,09 \pm 45,36$  (valoarea minimă - 46,0 și valoarea maximă - 253,9) la copiii ce primeau MTX, comparativ cu  $170,87 \pm 42,76$  (valoarea minimă - 90,2 și valoarea maximă - 265,6) la copiii ce nu primeau MTX ( $F=7,052$ ,  $p<0,01$ ) și valoarea medie a rMSSD la copiii ce primeau MTX a fost de  $47,93 \pm 20,7$  (valoarea minimă - 5,0 și valoarea maximă - 82,0), comparativ cu  $70,47 \pm 22,92$  (valoarea minimă - 43,4 și valoarea maximă - 143,7) la copiii ce nu primeau MTX ( $F=11,325$ ,  $p<0,001$ ).

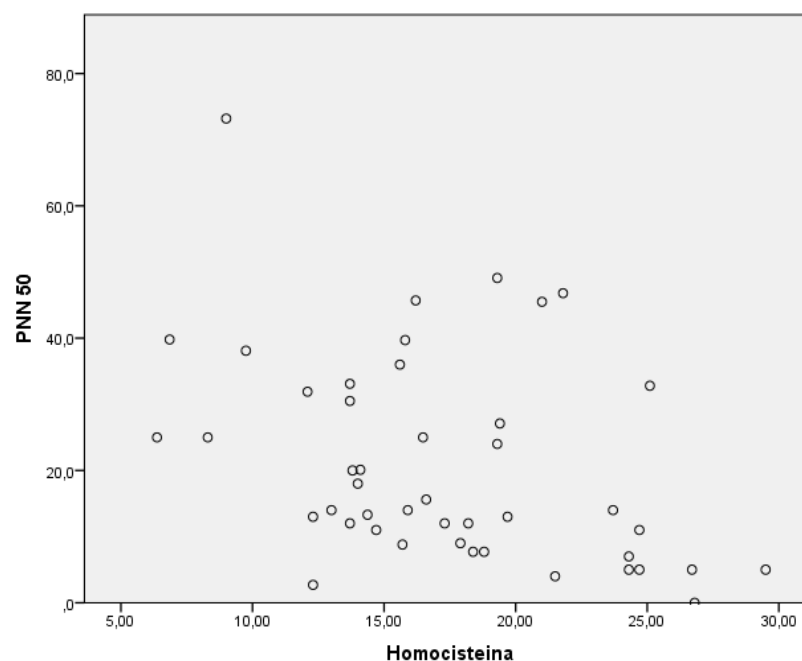
În urma analizei comparative s-a constatat o corelație pozitivă a PNN50 cu parametrii de apreciere a inflamației precum, DAS 28 ( $r=0,563^{**}$ ,  $p<0,01$ ); SVAD ( $r=0,435^{**}$ ,  $p<0,01$ ) și VSH ( $r=0,322^*$ ,  $p<0,05$ ).



**Fig. 3.3. Corelația dintre pNN50 și VSH**

*Notă: pNN50 - numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN; VSH - viteza de sedimentare a hematiilor; \* -  $p<0,01$ , valoare considerată semnificativă*

De asemenea, au fost observate corelații invers pozitive ale valorilor crescute ale Hcy și TG cu scăderea indicilor VRC (Fig.3.4).



**Fig. 3.4. Corelația dintre pNN50 și homocisteina**

*Notă: pNN50 - numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN;\*\*- p<0,01, valoare considerată înalt semnificativă*

## CONCLUZII GENERALE

1. Pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI), care prezintă o durată a bolii mai mare de 24 de luni, prezintă un risc înalt în apariția hipercolesterolemiei și hiperhomocisteinemiei. Un rol important în apariția modificărilor din partea sistemului cardiovascular i se atribuie și gradului de activitate a bolii. Prin urmare, la copiii cu grad înalt de activitate a bolii s-au constatat creșteri atât ale colesterolului total seric, cât și ale homocisteinei. Utilizarea glucocorticosteroizilor prezintă un efect ambiguu, diminuează intensitatea procesului inflamator, manifestând un efect proaterogen prin creșterea nivelului seric al colesterolului total și homocisteinei serice. De asemenea, la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, care administrează tratament de fond cu metotrexat, s-au notat creșteri ale homocisteinei serice, din cauza scăderii secundare a nivelului acidului folic.
2. Printre modificările electrocardiografice cele mai frecvent întâlnite la copiii cu AJI, s-au notat tulburările de ritm cardiac, dintre care, mai frecvent - tahicardia, urmând extrasistole ventriculare și extrasistole supraventriculare. Printre alte modificări electrocardiografice s-au înregistrat: dereglarea proceselor de repolarizare, hiperfuncția ventriculului stâng, bloc de ram drept al fasciculului His. La copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni mai frecvent s-a notat prezența dereglărilor proceselor de repolarizare. La cei cu activitate crescută a bolii, mai frecvent s-a determinat prevalența tahicardiei, bradicardia fiind notată

la copiii cu activitate joasă a bolii. Dereglarea proceselor de repolarizare a fost înregistrată mai frecvent la copiii care au administrat glucocorticosteroizi în comparație cu cei care nu administrau acest tratament. Printre modificările ecocardiografice, mai frecvent s-au evidențiat: prolapsul de valvă mitrală anterior, insuficiența valvei tricuspide, insuficiența valvei pulmonare, indurarea valvei mitrale și insuficiența valvei mitrale.

3. Implicarea sistemului nervos autonom în răspunsul inflamator la copiii cu AJI prezintă de asemenea un risc în apariția evenimentelor cardiovasculare care se dezvoltă în timp. Printre manifestările sistemului nervos vegetativ frecvent întâlnite la copiii cu AJI în comparație cu martorii sănătoși s-au notat: extremități reci, emotivitate, transpirații, anxietate. La copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni, mai frecvent s-a înregistrat prezența extremităților reci și anxietate. La fel, a fost notată emotivitatea, întâlnită mai frecvent la copiii cu activitate înaltă a bolii și la cei care au administrat glucocorticosteroizi.
4. Scăderea indicilor variabilității ritmului cardiac este determinată de prezența procesului inflamator precum activitatea înaltă a bolii, durata bolii și tipul tratamentului administrat. Astfel, la copiii cu activitate înaltă a bolii s-a estimat o scădere a parametrilor pNN50 și SDNN. Scăderea pNN50, SDNN și rMSSD a fost notată și la copiii care au primit glucocorticosteroizi. La copiii cărora li s-a administrat metotrexat, de asemenea s-au notat scăderi ale pNN50, SDNN și rMSSD.
5. La copiii cu AJI au fost evidențiate corelații semnificative între parametrii variabilității ritmului cardiac și factorii de risc tradiționali și netradiționali de afectare cardiovasculară. Astfel, s-au notat corelații indirecte între pNN50 și activitatea bolii. Corelații semnificative au fost înregistrate și între pNN50 și trigliceride, pNN50 și homocisteină.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) necesită evaluarea sistematică a factorilor de risc de afectare cardiovasculară, în absența manifestărilor clinice.
2. Este recomandată evaluarea lipidogramei la toți pacienții cu AJI, independent de durata, gradul de activitate a bolii și tratamentul administrat.
3. Homocisteina, ca un marker important al inflamației, necesită a fi apreciată la toți pacienții cu AJI pentru prevenirea complicațiilor din partea sistemului cardiovascular în timp.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] REVENCO, N., et al. *Reumatologie pediatrică*. Chișinău: Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”; Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului; 2018, ISBN: 978-9975-58-147-9.

- [2] REVENCO, N., et al. Particularitățile afectării sistemului musculoscheletal și indicii paraclinici în artrita juvenilă idiopatică. In: *Buletin de perinatologie*, 2016; vol. 69, pp. 76–83. ISSN: 1810-5289.
- [3] AGCA, R., SMULDERS, Y., NURMOHAMED, M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: Recommendations for clinical practice. In: *Heart*, 2022; vol.108, pp.73–79. ISSN: 1468201X.
- [4] BIVOL, D. Afectarea sistemului cardiovascular la pacienții cu artrită reumatoidă. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*, 2018. p. 126. ISBN 978-9975-82-103-2.
- [5] HELLIS, O., GROPPA, L., VREMIȘ, L. Riscul cardiovascular la pacienții cu artrita reumatoidă. In: *Anale științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”* 2009, nr. 3(10), pp. 84-88. ISSN 1857-1719.
- [6] ARANDA-VALERA, I.C., et al. Subclinical cardiovascular risk signs in adults with juvenile idiopathic arthritis in sustained remission. In: *Pediatric Rheumatology*, 2020; nr. 18(1), p. 59. DOI: 10.1186/s12969-020-00448-3.
- [7] AJEGANOVA, S., et al. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. In: *J Rheumatol*, 2013; vol. 40(12), pp. 1958-1966. DOI: 10.3899/jrheum.130365.
- [8] AGCA, R., et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. In: *Ann Rheum Dis*, 2017, vol. 76(1), pp. 17-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
- [9] PETERS, M.J.L., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. In: *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69(2), pp. 325-331. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
- [10] KEREKES, G., et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. In: *Journal of Rheumatology*, 2008; vol. 35, pp. 398–406. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18203326/>.
- [11] RAJ, R., THOMAS, S., GORANTLA, V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review. In: *F1000Res*, 2022, vol. 11, p. 466. DOI: [10.12688/f1000research.112921.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.112921.2)
- [12] BUȘU, T., REVENCO, N. Afectarea cordului în Artrita Idiopatică Juvenilă. In: *Anale științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”* 2013. nr. 5(14), pp. 233-239. ISSN 1857-1719.
- [13] BOGONOVSKI, L., REVENCO, N. Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică: studiu prospectiv. In: *Revista de științe ale Sănătății din Moldova*, 2016, nr. 3(9), pp. 23-30. ISSN 2345-1467.
- [14] MYASOEDOVA, E., CHANDRAN, A., ILHAN, B. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. In: *Ann Rheum Dis*, 2016; vol.75(3), pp.560-565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206411.
- [15] VERHOEVEN, F., PRATI, C., MAGUIN-GATÉ, K. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: Focus on rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Res Ther*, 2016; vol.18, p.258. DOI 10.1186/s13075-016-1157-0.
- [16] ENGLAND, B.R., THIELE, G.M, ANDERSON, D.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. In: *BMJ*, 2018; vol.23, p. 361:k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.

- [17] MOMIN, M., JIA, J., FAN, F. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population. In: *Lipids Health Dis*, 2017; vol. 16, p.54. DOI: [10.1186/s12944-017-0441-6](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0441-6).
- [18] ALAM, M.F., ISLAM, M.M., HAQUE, M. Serum homocysteine level in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 2020; vol. 46, pp.12-16. DOI: <https://doi.org/10.3329/bmrcb.v46i1.47463>.
- [19] MCCULLY, K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. In: *Am J Clin Nutr*, 2007; vol.86(5), pp.1563S-8S. DOI:[10.1093/ajcn/86.5.1563S](https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1563S).
- [20] ADLAN, A.M., LIP, G.Y.H., PATON, J.F.R. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2014; vol. 44(3),pp.283-304. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2014.06.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.06.003).
- [21] HAENSEL, A., MILLS, P.J., NELESEN, R.A. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. In: *Psychoneuroendocrinology*, 2008; vol.33(10), pp.1305-12. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2008.08.007](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.007).
- [22] PONGRATZ, G., STRAUB, R.H. The sympathetic nervous response in inflammation. In: *Arthritis Res Ther*, 2014; vol.16(6), p.504. DOI: [10.1186/s13075-014-0504-2](https://doi.org/10.1186/s13075-014-0504-2).
- [23] ANDERSSON, U., TRACEY, K.J. Neural reflexes in inflammation and immunity. In: *Journal of Experimental Medicine*, 2012, vol.209(6), pp.1057-68. DOI:[10.1084/jem.20120571](https://doi.org/10.1084/jem.20120571).
- [24] ADLAN, A.M., VELDHUIJZEN, VAN, ZANTEN, J.J.C.S., LIP, G.Y.H. Cardiovascular autonomic regulation, inflammation and pain in rheumatoid arthritis. In: *Autonomic Neuroscience*, 2017; vol.208, p.137. DOI: [10.1016/j.autneu.2017.09.003](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.09.003).

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### Lucrări științifice

#### 1. Cărți de specialitate

##### 1.1. cărți de specialitate colective

- 1.1.1 REVENCO, N. ș.a. *Reumatologie Pediatrică*. Chișinău: Tipografia „Reclama”, 2018, pp. 104-133. ISBN 978-9975-58-147-9.

#### 2. Articole în reviste științifice

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

- 2.1.1. REVENCO, N. ș.a. The clinical and paraclinical efficacy of Tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2021, Volume 56, Supplement1, pp. 185-192. Online: ISSN 2558-815X.

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

##### - categoria B

- 2.2.1. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L., CRACEA, A., FOCA, S. Particularitățile afectării sistemului muculoscheletal și indicii paraclinici în artrita juvenilă idiopatică. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2016, 1(69), pp. 76-83. ISSN 1810-5289.
- 2.2.2. REVENCO, N. ș.a. Semnificația infecției cronice nazofaringiene în artropatia inflamatorie la copii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, 1(50), pp.126-131. ISSN 1857-0011.

- 2.2.3. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L. Aspectele electrocardiografice și ecocardiografice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, nr. 2(66), pp. 61-64. ISSN 1729-8687.
- 2.2.4. REVENCO, N. ș.a. Tratatamentul cu preparatul Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică – eficiența clinică și paraclinică. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2021, nr. 2(91), pp. 6 -10. ISSN 1810-5289.

### **categoria C**

- 2.2.5. BOGONOVSKI, L., REVENCO, N. Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică: studiu prospectiv. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău, 2016, nr. 3(9), pp. 23-30. ISSN 2345-1467.

## **3. Teze în culegeri științifice**

### **3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**

- 3.1.1. REVENCO, N., CRACEA, A., FOCA, S., BOGONOVSKI, L. Eficacitatea clinică a tocilizumabului la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică. A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. În: *Volum de rezumate*. Iași, România, 2015, pp. 41-42. ISSN 2457-2764.
- 3.1.2. REVENCO, N. ș.a. Rezultatele implementării Registrului Național al maladiilor reumatice la copii în Republica Moldova. Al XII-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională. În: *Revista Societății Române de Chirurgie Pediatrică. Jurnalul Pediatriei. Volum de rezumate*. XVIII, suppl. 2. Timișoara, România, 2015, p. 88. ISSN 2360-4557.
- 3.1.3. REVENCO, N., TARANEȚ, I., FOCA, S., BOGONOVSKI, L. Variantele evolutive ale artritei juvenile idiopatice în baza registrului național al maladiilor reumatice la copii. Al XII-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională. În: *Revista Societății Române de Chirurgie Pediatrică. Jurnalul Pediatriei. Volum de rezumate*. XVIII, suppl. 2. Timișoara, România, 2015, p. 121. ISSN 2360-4557.
- 3.1.4. REVENCO, N., ROMANCIUC, L., HADJIU, S., BOGONOVSKI, L. Aspecte clinice și paraclinice ale tulburărilor de ritm la copii cu prolaps de valvă mitrală. În: *Școala Medicală Pediatrică cu participare internațională. Ediția a IV-a. Volum de rezumate*. Iași, 2015, p. 59. ISSN 2393-3453.
- 3.1.5. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L., BUȘU, T., EREMCIUC, R. Afectarea cardiacă în artrita juvenilă idiopatică. În: *A III-a Conferință Națională cu participare internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. Volum de rezumate*. Iași, România, 2015, pp. 92-93. ISSN 2457-2764.
- 3.1.6. REVENCO, N., EREMCIUC, R., BOGONOVSKI, L., GRIN, O. Diagnosticul sclerozei sistemice juvenile – analiza comparativă a criteriilor de diagnostic. În: *Volum de rezumate. Zilele pediatriei Ieșene „N.N.Trifan” cu participare internațională, ediția a XXIX-a*. Iași, România, 2016, pp. 32-33. ISSN 2537-1401.
- 3.1.7. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L., EREMCIUC, R., DOLAPCIU, E. The analysis of cardiointervalography in juvenile idiopathic arthritis. In: *The 9th Congress of the European Academy of Pediatric Societies*. Geneva, 2016, vol. 175, p. 1259.

### **3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională**

- 3.2.1. BOGONOVSKI, L., REVENCO, N., ROMANCIUC, L. Aprecierea dereglărilor de ritm în prolapsul de valvă mitrală simptomatic la copii. În: *Volum de rezumate. Conferința Națională cu participare Internațională „Actualități în pediatrie”*. Chișinău, 2014, p. 30.
- 3.2.2. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L., GRIN, O., EREMCIUC, R. Riscul cardiovascular în maladiile reumatice la copii. În: *Conferința II Națională (cu participare internațională) în Sănătatea Adolescenților „Sporirea rezilienței-dezvoltarea sănătoasă în condiții de risc”*. Chișinău, 2016, p. 87.
- 3.2.3. REVENCO, N., GRIN, O., BOGONOVSKI, L., EREMCIUC, R. Factorii de risc infecțioși în artropatia inflamatorie la adolescenți. În: *Conferința II Națională (cu participare internațională) în Sănătatea Adolescenților „Sporirea rezilienței-dezvoltarea sănătoasă în condiții de risc”*. Chișinău, 2016, pp. 90-91.

### **3.3. în lucrările conferințelor științifice naționale**

- 3.3.1. BOGONOVSKI, L. Monitorizarea ambulatorie Holter ECG 24 de ore la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Zilele Universității și Conferința științifică anuală*. Chișinău, 2016, p. 60.
- 3.3.2. BOGONOVSKI, L., REVENCO, N. Manifestările cardiovasculare în artrita juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Conferința științifică anuală*. Chișinău, 2022, p. 381.
- 3.3.3. REVENCO, N. ș.a. Dereglările de creștere la copii cu afecțiuni cronice după modelul artritei juvenile idiopatice în practica medicului pediatru. În: *Actualități în practica pediatrică: provocări și succese*. Chișinău, 2022, p. 71.

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

### **4.1. Certificat de inovator**

- 4.1.1. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L. *Evaluarea homocisteinei în artrita juvenilă idiopatică*. Nr. 5914 din 31.05.2022, înregistrat de USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 4.1.2. REVENCO, N., HADJIU, S., BOGONOVSKI, L. *Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 5915 din 31.05.2022, înregistrat de USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 4.1.3. REVENCO, N., ROMANCIUC, L., BOGONOVSKI, L. *Estimarea riscului cardiovascular la copiii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 5916 din 31.05.2022, înregistrat de USMF „Nicolae Testemițanu”.

### **4.2. Acte de implementare**

- 4.2.1. REVENCO, N., BOGONOVSKI, L. *Evaluarea homocisteinei în artrita juvenilă idiopatică*. Nr. 36 din 13.06.2022.
- 4.2.2. REVENCO, N., HADJIU, S., BOGONOVSKI, L. *Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 37 din 13.06.2022.
- 4.2.3. REVENCO, N., ROMANCIUC, L., BOGONOVSKI, L. *Estimarea riscului cardiovascular la copiii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 38 din 13.06.2022.

## ADNOTARE

### **Livia Bogonovschi: „Studiul afectării cardiovasculare în artrita juvenilă idiopatică” Chișinău, 2023**

Lucrarea este expusă pe 134 de pagini de text de bază, electronic și include: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 232 de surse literare. Materialul ilustrativ este reprezentat în 23 de tabele și 54 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 20 de lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** artrita juvenilă idiopatică, dislipidemie, homocisteină, indicii variabilității ritmului cardiac, aterogeneză.

**Obiectivele cercetării:** determinarea unor componente ale factorilor de risc cardiovascular: obezitatea/retard ponderal, metabolismul lipidic în artrita juvenilă idiopatică în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul de tratament; studierea particularităților morfofuncționale a sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului; analiza și structurarea particularităților manifestărilor sistemului nervos vegetativ în artrita juvenilă idiopatică; determinarea indicilor variabilității ritmului cardiac în funcție de durata bolii, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului; corelația indicilor variabilității ritmului cardiac cu factorii de risc cardiovascular determinați în artrita juvenilă idiopatică.

**Noutatea și originalitatea științifică:** studiul realizat reprezintă o cercetare complexă a determinantelor factorilor de risc cardiovascular, modificărilor morfofuncționale a sistemului cardiovascular, evidențierea implicării sistemului nervos vegetativ și corelarea indicilor variabilității ritmului cardiac în artrita juvenilă idiopatică. Rezultatele obținute vor contribui la dezvoltarea programelor de diagnostic și tratament al artritei juvenile idiopatice cu scopul prevenției aterosclerozei timpurii.

**Problema științifică soluționată în teză** constă în aprecierea riscului de afectare cardiovasculară la copiii cu artrită juvenilă idiopatică cu implementarea acțiunilor de profilaxie ulterioare.

**Semnificația teoretică:** studiul efectuat elucidează corelații semnificative ale gradului de activitate a bolii, durata bolii și tipul de tratament cu factorii de risc tradiționali și netradiționali de afectare cardiovasculară la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** analiza structurii factorilor de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică a permis evidențierea hipercolesterolemiei și hiperhomocisteinemiei la copiii cu grad înalt de activitate a bolii, durata mare a bolii, inclusiv la copiii care au primit doze de glucocorticosteroizi și metotrexat. Datele privind modificările morfofuncționale cardiovasculare, variabilitatea ritmului cardiac cu predominarea scăderii lor la copiii cu grad înalt de activitate a bolii, durata mare a bolii și tratamentul cu glucocorticosteroizi și metotrexat contribuie la apariția timpurie a fenomenelor de proaterogeneză în artrita juvenilă idiopatică. Identificarea riscului de hiperhomocisteinemie și hipercolesterolemie va contribui la rezistența măsurilor profilactice timpurii în artrita juvenilă idiopatică.

**Implementarea rezultatelor** studiului au fost implementate în activitatea clinică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, precum și în activitatea didactică a Departamentului Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.



## SUMMARY

### **Livia Bogonovschi: "Study of cardiovascular damage in juvenile idiopathic arthritis" Chisinau, 2023**

The paper is presented on 134 electronic text pages and includes: introduction, 5 chapters, general conclusions and practical recommendations. The bibliographic index cites 232 literary sources. The illustrative material is represented in 23 tables and 54 figures. The results obtained are published in 20 scientific papers.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, dyslipidemia, homocysteine, indications of cardiac variability, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

**The objectives of the research:** determination of some components of cardiovascular risk factors: obesity / malnutrition, lipid metabolism, in juvenile idiopathic arthritis depending on the duration of the disease, disease activity and treatment; study of the morphofunctional features of the cardiovascular system in juvenile idiopathic arthritis depending on the duration of the disease, the activity of the disease and treatment; analysis and structuring of the peculiarities of the manifestations of the vegetative nervous system in idiopathic juvenile arthritis; determination of heart rate variability indices according to disease duration, disease activity and treatment; correlation of heart rate variability indices with cardiovascular risk factors determined in idiopathic juvenile arthritis.

**Scientific novelty and originality:** the study is a complex study of the determinants of cardiovascular risk factors, morphofunctional changes in the cardiovascular system, highlighting the involvement of the vegetative nervous system and correlating the indices of heart rate variability in juvenile idiopathic arthritis. The results obtained will contribute to the development of programs for the diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis in order to prevent early atherosclerosis.

**The scientific problem solved in the thesis:** consists in assessing the risk of cardiovascular damage in children with juvenile idiopathic arthritis with the implementation of subsequent prophylaxis measures.

**Theoretical significance:** the study shows significant correlations between the activity of the disease, the duration of the disease and the treatment administered with traditional and non-traditional risk factors for cardiovascular damage.

**The applicative value of the work:** the complexity of the issues addressed will allow the development and implementation of prophylactic measures aimed at reducing the influence of cardiovascular and endothelial conditions in juvenile idiopathic arthritis.

**The research results:** analysis of the structure of cardiovascular risk factors in idiopathic juvenile arthritis revealed hypercholesterolemia and hyperhomocysteinemia in children with high disease activity, long duration and in children who received glucocorticosteroids and methotrexate. Data on cardiovascular morphofunctional changes, heart rate variability with the predominance of their decrease in children with high disease activity, duration and treatment with glucocorticosteroids and methotrexate contribute to the early prediction of proatherogenesis in juvenile idiopathic arthritis. Identifying the risk of hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia will help strengthen early prophylactic measures in juvenile idiopathic arthritis.

**Implementation of the results:** the results of the study was implemented in the clinical activity of the IMSP Mother and Child Institute, as well as in the teaching activity of the Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu".

## АННОТАЦИЯ

### Ливия Богоновски: «Изучение сердечно-сосудистых заболеваний при идиопатическом ювенильном артрите» Кишинев, 2023 г.

Диссертация представлена на 134 страницах электронного текста и включает в себя: введение, 5 глав, общие выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 232 литературных источника. Иллюстративный материал представлен 23 таблицами и 54 рисунками. Полученные результаты опубликованы в 20 научных статьях.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, дислипидемия, гомоцистеин, вариабельность сердечного ритма, атерогенез.

**Задачи исследования:** определение некоторых компонентов сердечно-сосудистых факторов риска при ювенильном идиопатическом артрите в зависимости от длительности, активности и лечения; изучение морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы при ювенильном идиопатическом артрите в зависимости от длительности, активности и лечения; анализ и структурирование проявлений вегетативной нервной системы; определение показателей вариабельности сердечного ритма в зависимости от давности, активности заболевания и лечения; корреляция вариабельности сердечного ритма с сердечно-сосудистыми факторами риска.

**Научная новизна и оригинальность:** проведенное исследование представляет собой комплексное исследование детерминант сердечно-сосудистых факторов риска, морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы с вовлечением вегетативной нервной системы и взаимосвязи показателей вариабельности сердечного ритма. Полученные результаты будут способствовать разработке программ диагностики и лечения ювенильного идиопатического артрита с целью профилактики раннего атеросклероза.

**Научная проблема, решаемая в диссертации:** оценка риска сердечно-сосудистых поражений у детей с ювенильным идиопатическим артритом для проведения последующих профилактических мероприятий.

**Теоретическая значимость:** исследование демонстрирует достоверную корреляцию между активностью, длительностью заболевания и проводимой терапией с традиционными и нетрадиционными факторами сердечно-сосудистого риска у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

**Практическая значимость:** Анализ факторов сердечно-сосудистого риска при ювенильном идиопатическом артрите выявил гиперхолестеринемию и гипергомоцистеинемию у детей с высокой активностью и продолжительностью заболевания, а также у детей, получающих глюкокортикостероиды и метотрексат. Данные о морфофункциональных изменениях сердечно-сосудистой системы, вариабельности сердечного ритма с преимущественно сниженной частотой сердечных сокращений у детей с высокой активностью заболевания, большой длительностью и лечением глюкокортикостероидами и метотрексатом, способствуют раннему прогнозированию явлений проатерогенеза при ювенильном идиопатическом артрите. Выявление риска гипергомоцистеинемии, гиперхолестеринемии поможет усилить ранние профилактические мероприятия при ювенильном идиопатическом артрите.

**Внедрение результатов:** результаты проведенного исследования были внедрены в клиническую деятельность Института матери и ребенка IMSP, а также в дидактическую деятельность кафедры педиатрии Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану.

## LISTA ABREVIERILOR

- AJI** – Artrita Juvenilă Idiopatică  
**AR** – Artrită Reumatoidă  
**CT** – Colesterol Total  
**CIG** – Cardiointervalografia  
**DE** – Disfuncție Endotelială  
**DMARDs** – Disease Modifying Antirheumatic Drugs  
**EGB** – Evaluarea Globală a Durerii  
**ESC** – European Society of Cardiology  
**FCC** – Frecvența Conracțiilor Cardiace  
**GCs** – Glucocorticosteroizi  
**Hcy** – Homocisteină  
**HHcy** – Hiperhomocisteinemie  
**ILAR** – International League of Associations of Rheumatology  
**IMC** – Indicele Masei Corporale  
**MTX** – Metotrexat  
**NAD**- Numărul de Articulații Dureroase  
**NAT** – Numărul de Articulații Tumefiate  
**PCR** – Proteina C Reactivă  
**PVM** – Prolaps de Valvă Mitrală  
**VSH** –Viteza de Sedimentare a Hematiilor  
**SVAD** – Scala Vizuală Analogică a Durerii  
**TAs** – Tensiune Arterială Sistolică  
**TAd** – Tensiune Arterială Diastolică  
**TG** – Trigliceride  
**VRC** – Variabilitatea Ritmului Cardiac

**BOGONOVSKI LIVIA**

**STUDIUL AFECTĂRII CARDIOVASCULARE ÎN ARTRITA  
JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

**322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 06.09.2023  
Hârtie ofset. Tipar ofset.  
Coli de tipar.: 4.2

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 60 ex.  
Comanda nr.15

---

S.C. LUMINVIDEO S.R.L.  
Republica Moldova, mun. Chișinău, b-dul Moscovei, 5, tel.:022-44-10-43