

**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**

Teză de doctor în științe medicale

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Conducător științific
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Revenco Ninel

Autor

Bogonovski Livia

CHIȘINĂU, 2023

© **Bogonovski Livia, 2023**

CUPRINS

ADNOTARE	5
SUMMARY	6
АННОТАЦИЯ	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
LISTA ANEXELOR.....	11
ABREVIERI.....	12
INTRODUCERE	14
1. FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ	20
1.1. Mecanismele de bază ale afectării sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică	20
1.1.1. Definiție și variantele evolutive ale artritei juvenile idiopatice.....	20
1.1.2. Afectarea sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică.....	21
1.1.3. Metode de evaluare funcțională a sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică	25
1.1.4. Implicarea sistemului nervos vegetativ în afectarea sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică.....	27
1.2. Factorii de risc cardiovascular în Artrita Juvenilă Idiopatică.....	29
1.2.1. Factorii de risc cardiovascular tradiționali în Artrita Juvenilă Idiopatică.	29
1.2.2. Factorii de risc cardiovascular netradiționali la copiii cu Artrita Juvenilă Idiopatică..	34
1.2.3. Rolul homocisteinei în patogeneza aterosclerozei la copiii cu Artrita Juvenilă Idiopatică	36
1.2.4. Impactul glucocorticosteroizilor asupra aterogenezei la copiii cu Artrita Juvenilă Idiopatică	39
1.3. Indicii Variabilității Ritmului Cardiac la copiii cu Artrita Juvenilă Idiopatică	40
1.4. Posibilii predictorii de afectare cardiovasculară în Artrita Juvenilă Idiopatică.....	42
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	46
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului de lucru	46
2.2. Metode de cercetare a datelor primare	48
Chestionarul elaborat.....	48
2.2.1. Metode clinice complexe.....	48

2.2.2. Metode paraclinice – teste de laborator	50
2.2.3. Metode instrumentale de diagnostic	51
2.3. Metode de prelucrare și analiza rezultatelor obținute	54
3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ A COPIILOR CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	58
3.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți.....	58
3.2. Evaluarea afectării sistemului musculoscheletal la copiii cu AJI	59
3.2.1. Evaluarea sistemului osteoarticular la pacienții cu AJI în funcție de durata bolii	60
3.2.2. Evaluarea sistemului osteoarticular la pacienții cu AJI în funcție de gradul de activitate a bolii	63
3.2.3. Evaluarea sistemului osteoarticular la pacienții cu AJI în funcție de tipul tratamentului administrat	65
3.3. Afectarea sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică.....	69
3.3.1. Modificările profilului lipidic în artrita juvenilă idiopatică.....	81
3.3.2 Homocisteina – factor de risc cardiovascular netradițional.....	91
3.3.3. Modificările electrocardiografice și ecocardiografice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	100
4. AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ.....	114
4.1. Spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ în AJI.....	114
4.2. Analiza parametrilor cardiointervalografiei în artrita juvenilă idiopatică	117
4.3. Studiarea indicilor variabilității ritmului cardiac în artrita juvenilă idiopatică.....	119
4.3.1. Indicii variabilității ritmului cardiac în funcție de activitatea bolii, durata bolii și tratamentul administrat	122
4.3. 2. Parametrii variabilității ritmului cardiac în funcție de vârstă și sex la copiii cu AJI	125
4.4. Rezultatele aprecierii riscului relativ la copiii cu artrită juvenilă idiopatică	126
5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	130
CONCLUZII GENERALE.....	130
RECOMANDĂRI.....	132
BIBLIOGRAFIE	141
ANEXE	163
CURRICULUM VITAE	180

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: introducerea, 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 a fost efectuată 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 132 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 atherogenesis 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 132 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.

Практическое значение: 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 TABELELOR

Tab.1.1. Analiza clasificării artritei cronice la copii.....	20
Tab.1.2. Implicarea procesului inflamator în ateroscleroză și artrita reumatoidă.....	22
Tab.2.1. Caracteristicile lotului general de studiu.....	47
Tab. 2.2. Valorile cardiointervalografiei realizate la copiii sănătoși	51
Tab. 2.3. Parametrii medii diurni ai variabilității ritmului cardiac la copii și adolescenții sănătoși.....	53
Tab. 3.1. Indicii de vârstă și durată a bolii la pacienții cu AJI.....	57
Tab. 3.2. Indicii antropometrice la copiii incluși în lotul de studiu	70
Tab. 3.3. Valorile medii ale indicilor hemodinamici la copiii investigați.....	75
Tab. 3.4. Indicatorii lipidogramei la copiii cu AJI.....	78
Tab. 3.5. Variațiile CT și TG în dependență de durata bolii la copiii cu AJI	80
Tab. 3.6. Nivelul CT și TG în dependență de activitatea bolii la copiii cu AJI	82
Tab. 3.7. Nivelul CT și TG în dependență de tratamentul cu corticosteroizi.....	85
Tab. 3.8. Nivelul CT și TG în funcție de tratamentul cu MTX	86
Tab. 3.9. Activitatea homocisteinei la copiii cu AJI comparativ cu lotul de control.....	87
Tab. 3.10. Valorile medii ale reactanților fazei acute ai inflamației în funcție de nivelul Hcy la copiii cu AJI.....	93
Tab. 3.11. Valorile medii ale lipidogramei în dependență de nivelul Hcy la copiii cu AJI.....	94
Tab. 4.1. Valorile medii ale parametrilor cardiointervalografiei la copiii cu AJI.....	111
Tab. 4.2. Parametrii VRC în funcție de activitatea bolii la copiii cu AJI	115
Tab. 4.3. Parametrii VRC în dependență de tratamentul cu corticosteroizi la copiii cu AJI	117
Tab. 4.4. Parametrii VRC în funcție de tratamentul cu MTX la copiii cu AJI	117
Tab. 4.5. Aprecierea riscului de apariție a hiperhomocisteinемiei la copiii cu AJI față de cei neexpuși.....	119
Tab. 4.6. Aprecierea riscului relativ de apariție a hipercolesterolemiei la copiii cu AJI față de cei neexpuși.....	120
Tab. 4.7. Apariția riscului relativ de hipertrigliceridemie la copiii cu AJI față de cei neexpuși.....	121

LISTA FIGURILOR

Fig.1.1. Fazele de formare a plăcilor aterosclerotice.....	24
Fig.2.1. Reprezentarea lotului de cercetare în dependență de sex.....	46
Fig.2.2. Designul studiului.....	55
Fig. 3.1. Repartizarea pacienților cu artrită juvenilă idiopatică după sex	56
Fig.3.2. Formele evolutive ale artritei juvenile idiopatice	57
Fig. 3.3. Repartizarea copiilor după sex în funcție de durata bolii	58
Fig. 3.4. Spectrul acuzelor osteoarticulare în dependență de durata bolii la pacienții cu AJI	59
Fig. 3.5. Activitatea bolii la copiii cu AJI în dependență de durata bolii.....	60
Fig. 3.6. Corelația dintre durata bolii și DAS 28	60
Fig. 3.7. Repartizarea copiilor după sex în funcție de activitatea bolii.....	61
Fig. 3.8. Spectrul acuzelor osteoarticulare la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii.....	62
Fig. 3.9. Spectrul acuzelor osteoarticulare în funcție de tratamentul cu glucocorticosteroizi la pacienții cu AJI.....	64
Fig. 3.10. Activitatea bolii la copiii cu AJI în funcție de tratamentul cu glucocorticosteroizi	64
Fig. 3.11. Spectrul acuzelor osteoarticulare în dependență de tratamentul cu MTX la pacienții cu AJI	65
Fig. 3.12. Activitatea bolii la copiii cu AJI în funcție de tratamentul cu MTX	66
Fig. 3.13. Spectrul acuzelor din partea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI	67
Fig.3.14. Manifestările clinice din partea sistemului cardiovascular în funcție de durata bolii.....	68
Fig. 3.15. Spectrul acuzelor din partea sistemului cardiovascular în funcție de activitatea bolii.....	68
Fig.3.16. Manifestările clinice din partea sistemului cardiovascular în funcție de tratamentul cu glucocorticosteroizi	69
Fig.3.17. Manifestările clinice din partea sistemului cardiovascular în dependență de tratamentul cu MTX.....	69
Fig. 3.18. Aprecierea masei corporale conform tabelelor percentilice în funcție de activitatea bolii	72
Fig. 3.19. Aprecierea taliei conform tabelelor percentilice în funcție de activitatea bolii	72
Fig. 3.20. Aprecierea masei corporale conform tabelelor percentilice la copii cu AJI în	73
Fig. 3.21. Raportul indicatorilor lipidogramei la copiii cu AJI.....	78
Fig. 3.22. Manifestările cardiovasculare la copiii cu CT crescut.....	79
Fig.3.23. Evoluția indicatorilor lipidogramei în funcție de durata bolii.....	81
Fig. 3.24. Corelația dintre durata bolii și colesterolul total.....	82

Fig.3.25. Ponderea modificărilor indicatorilor lipidogramei în funcție de activitatea bolii.....	84
Fig. 3.26. Corelația dintre DAS 28 și colesterol total	84
Fig. 3.27. Indicatorii lipidogramei în funcție de tratamentul cu glucocorticoستيروizi.....	85
Fig.3.28. Indicatorii lipidogramei în funcție de tratamentul cu MTX	87
Fig. 3.29. Analiza comparativă a valorilor homocisteinei la copiii cu AJI și lotul de control.....	88
Fig. 3.30. Nivelul Hcy în funcție de durata bolii la copiii cu AJI.....	89
Fig. 3.31. Corelația dintre homocisteină și durata bolii	89
Fig. 3.32. Nivelul Hcy la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii	90
Fig. 3.33. Corelația dintre homocisteină și DAS 28	90
Fig. 3.34. Valorile Hcy la copiii cu AJI care au primit tratament cu glucocorticoستيروizi	91
Fig. 3.35. Valorile Hcy serice la copiii cu AJI care au primit tratament cu MTX.....	92
Fig. 3.36. Corelația dintre valorile homocisteinei și VSH	94
Fig.3.37. Corelația dintre homocisteină și colesterol total	95
Fig. 3.38. Modificările parametrilor electrocardiografici la copiii cu AJI în dependență de durata bolii ..	98
Fig. 3.39. Spectrul modificărilor parametrilor electrocardiografici la copiii cu AJI în funcție de gradul de activitate a bolii.....	100
Fig. 3.40. Modificările parametrilor electrocardiografici la copiii cu AJI în dependență de tratamentul cu glucocorticoستيروizi	102
Fig. 4.1. Spectrul acuzelor sistemului nervos vegetativ la copiii cu AJI	108
Fig. 4.2. Manifestările clinice ale sistemului nervos vegetativ	109
Fig.4.3. Manifestările clinice ale sistemului nervos vegetativ în dependență de gradul de activitate a bolii	109
Fig. 4.4. Manifestările clinice din partea sistemului nervos vegetativ în dependență de tratamentul cu glucocorticoستيروizi	110
Fig. 4.5. Parametrii cardiointervalografiei la copiii cu AJI.....	111
Fig. 4.6. Corelația dintre ΔX orizontal și DAS 28	112
Fig. 4.7. Corelația dintre pNN50 și DAS 28.....	113
Fig. 4.8. Corelația dintre pNN50 și VSH.....	113
Fig.4.9. Corelația dintre pNN50 și trigliceride	114
Fig. 4.10. Corelația dintre pNN50 și homocisteina.....	114
Fig. 4.11. Corelația dintre SDNN și FCC max.	118

LISTA ANEXELOR

Anexa 1. Masa corpului în funcție de vârstă (băieți)	155
Anexa 2. Masa corpului în funcție de vârstă (fete)	156
Anexa 3. Talia în funcție de vârstă (băieți)	157
Anexa 4. Talia în funcție de vârstă (fete)	158
Anexa 5. Tabele centilice ale valorilor TA (fete).....	159
Anexa 6. Tabele centilice ale valorilor TA (băieți).....	160
Anexa 7. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic diseases	161
Anexa 8. Lista publicațiilor.....	162
Anexa 9. Act de implementare - Evaluarea homocisteinei în artrita juvenilă idiopatică.....	165
Anexa 10. Act de implementare - Estimarea riscului cardiovascular la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	166
Anexa 11. Act de implementare – Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	167
Anexa 12. Certificat de inovator - Evaluarea homocisteinei în artrita juvenilă idiopatică.....	168
Anexa 13. Certificat de inovator - Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.....	169
Anexa 14. Certificat de inovator - Estimarea riscului cardiovascular la copiii cu artrită juvenilă Idiopatică.....	170

ABREVIERI

AJI – Artrita Juvenilă Idiopatică
AR – Artrită Reumatoidă
AHA – American Heart Association
AS – Atriul Stâng
CIC – Complexe Imune Circulante
CT – Colesterol Total
CIG – Cardiointervalografia
DE – Disfuncție Endotelială
DTDVS – Diametrul Telediastolic al Ventricolului Stâng
DTSVS – Diametrul Telesistolic al Ventricolului Stâng
DMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs
EGB – Evaluarea Globală a Durerii
ESC – European Society of Cardiology
FCC – Frecvența Conracțiilor Cardiace
FS VS – Frația de Scurtare a Ventricolului Stâng
FE VS – Frația de Ejecție a Ventricolului Stâng
GCs – Glucocorticosteroizi
Hcy – Homocisteină
HHcy – Hiperhomocisteinemie
IL 6 – Interleukina 6
IL-8 – Interleukina 8
IL 1b – Interleukina 1b
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 Analogă a durerii
SNV – Sistem Nervos Vegetativ

TAs – Tensiune Arterială Sistolică

TAd – Tensiunea Arterială Diastolică

TNF a – Tumor Necrosis Factor alfa

TG – Trigliceride

VRC – Variabilitatea Ritmului Cardiac

INTRODUCERE

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, 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 (BCV) [3].

Procesul inflamator sistemic duce la accelerarea patologiei cardiace la pacienții cu 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 artrită reumatoidă [8–11].

Afectarea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI reprezintă una din cauzele importante ale morbidității. Forma sistemică a maladiei 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 al populației generale. 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].

Disfuncția endotelială (DE) a fost postulată ca un prim pas în patogeneza aterosclerozei în populația generală [15]. Prin urmare, eforturile de a elucida mecanismele care duc spre apariția riscului cardiovascular înalt la pacienții cu boli inflamatorii s-au concentrat cel mai frecvent asupra endoteliului, care servește ca o interfață pentru interacțiunea mai multor factori de risc.

Endoteliul vascular, prin capacitatea sa de a răspunde la stimuli mecanici și biochimici, joacă un rol activ în reglarea fiziologică a tonusului vascular, adeziunii celulare vasculare, proliferarea celulelor musculaturii netede și rezistența la tromboză [13,15].

Disfuncția endotelială a apărut ca un punct final surogat, important pentru manifestările cardiovasculare. Rolul său în inițierea manifestărilor sistemului cardiovascular, precum ateroscleroza, este un indicator timpuriu al bolilor cardiovasculare care poate permite modificarea factorilor de risc sau intervenția farmacologică înaintea dezvoltării aterosclerozei [16].

Homocisteina (Hcy), la rândul său, prezintă și ea un rol primordial în apariția 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 a acidului folic și cobalaminei cu creșterea ulterioară a concentrației serice a Hcy [18,19].

În prezent, există puține date cu privire la riscul de apariție a aterosclerozei la pacienții cu AJI. Unele studii relevă despre inițierea procesului de ateroscleroză din fragedă copilărie la acest grup de subiecți.

Implicarea țesutului cardiac în AR cuprinde și componente vegetative rezultate din dezechilibrul simpatovagal [20]. Echilibrul între sistemul nervos simpatic și parasimpatic reflectă o variație a frecvenței cardiace normale. De obicei, în majoritatea stărilor fiziologice, fibrele eferente simpatice și parasimpatice au acțiuni antagoniste: simpaticul mărește automatismul cardiac, dar 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 β -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 simpatovagale 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].

Mai multe studii efectuate în rândul adulților au relatat despre existența unei corelații puternice a indicilor VRC cu prezența durerii cronice.

Un studiu care a inclus 104 copii sănătoși și 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 8-17 ani, cu durere cronică, a relatat prezența semnificativ mai mică a valorilor indicilor VRC de repaus la copiii cu durere cronică, în comparație cu subiecții sănătoși [25].

Condițiile care predispun la dezechilibrul simpatico-parasimpatic pot determina un status proinflamator marcat, care predispun spre dezvoltarea aterosclerozei, explicând astfel relația dintre creșterea frecvenței cardiace și progresia aterosclerozei descrise în studiile experimentale [26].

Forțele hemodinamice generate de creșterea frecvenței cardiace manifestă un rol important în injuria vasculară, favorizând atât mecanismele proaterogenice, cât și generarea de complicații la nivelul plăcii de aterom, responsabile de evenimentele coronariene acute [27].

În condițiile în care consecințele clinice ale procesului de ateroscleroză la populația adultă încep mai devreme, încă din perioada copilăriei, aplicarea acțiunilor de prevenție la copii, în special la subiecții din grupul de risc pentru boală cardiovasculară, inclusiv cei cu AJI, prezintă un mare interes. Aceste măsuri pot opri dezvoltarea procesului aterosclerotic într-un stadiu foarte timpuriu. Totuși, sunt necesare studii suplimentare care ar permite evaluarea riscului de dezvoltare timpurie a aterosclerozei, inclusiv la copiii cu AJI.

Scopul studiului

Cercetarea unor factori de risc cardiovasculari, 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 perioada copilăriei;
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 maladiei.

Valoarea aplicativă a studiului

Analiza structurii factorilor de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică a permis evidențierea hipercolesterolemiei și hiperhomocisteinemiei atât la copiii cu grad înalt de activitate și durată mare a bolii, cât și la subiecții 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 a acțiunilor de profilaxie în artrita juvenilă idiopatică.

Noutatea și originalitatea științifică

Studiul 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 de tratament ale artritei juvenile idiopatice cu scopul prevenției aterosclerozei timpurii.

Implementarea rezultatelor

Datele obținute sunt aplicate în activitatea Clinicii de Reumatologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului din orașul Chișinău, Republica Moldova.

Sumarul compartimentelor

Teza este expusă pe 132 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.

În **introducere** a fost analizată literatura de specialitate pentru argumentarea actualității cercetării privind factorii de risc cardiovascular, manifestările sistemului cardiovascular și modificările sistemului nervos vegetativ. Totodată, au fost prezentate scopul și obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică, valoarea aplicativă a tezei și rezultatele studiului.

Capitolul I „Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică” prezintă revista literaturii cu expunere detaliată, subliniind importanța sindromului inflamator cronic la copiii cu AJI în patogenia disfuncției endoteliale. De asemenea, sunt descriși factorii tradiționali de risc cardiovascular prezenți la copiii cu AJI precum dislipidemia, sedentarismul și, mai rar, obezitatea. În același timp, o atenție deosebită este acordată prezenței factorilor de risc netradiționali, precum reactanții de fază acută a inflamației și homocisteina, care manifestă o tendință de creștere la pacienții cu sindrom inflamator cronic, cum ar fi AJI și importanța implicării sistemului nervos autonom în reglarea disfuncției endoteliale. Astfel, sunt descrise concepte noi în baza indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu AJI, ca un potențial factor de risc cardiovascular. De asemenea, sunt expuse recomandări actuale, care pot fi aplicate pentru diminuarea riscului cardiovascular la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică.

Capitolul II „Materiale și metode” conține metodologia cercetării, caracteristica studiului și designul studiului. În lucrare au fost analizate rezultatele cercetării în corespundere cu scopul și obiectivele trasate. Pentru realizarea scopului și obiectivelor au fost formate două loturi în funcție de durata maladiei, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului administrat. Au fost respectate criteriile de includere și excludere, precum și prezența acordului pacientului la studiu.

În cadrul lucrării s-a ținut cont de examinarea sistemului musculoscheletal, celui cardiovascular și a celui nervos vegetativ. Toți participanții studiului au fost supuși unei proceduri de evaluare, care a inclus: interviuarea subiecților cu introducerea datelor într-un chestionar special elaborat pentru cercetare; examenul clinic detaliat pe sisteme; măsurarea parametrilor antropometrici; analize de laborator; electrocardiografia în 12 derivații standard; ecocardiografia transtoracică 2D; cardiointervalografia, Holter ECG 24 de ore, pentru aprecierea indicilor variabilității ritmului cardiac.

În capitolul III „Caracteristica clinico-paraclinică a copiilor cu artrită juvenilă idiopatică” au fost analizate ambele loturi de cercetare, fiind accentuate mai multe conexiuni între valorile serice ale colesterolului total, trigliceride, homocisteina cu gradul de activitate a bolii, durata bolii, precum și tipul tratamentului administrat, corticosteroizi și metotrexat. Conexiuni semnificative au fost descrise și pentru indicii variabilității ritmului cardiac cu durata bolii și gradul de activitate a bolii.

În capitolul IV „Afectarea sistemului nervos vegetativ în artrita juvenilă idiopatică” au fost supuse analizei spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ, parametrii cardiointevalografiei și indicii variabilității ritmului cardiac. Totodată, au fost efectuate corelații cu factorii de risc tradiționali și cei netradiționali precum: homocisteina, lipidograma și indicii variabilității ritmului cardiac.

În capitolul V „Sinteza rezultatelor obținute” a fost făcută o totalizare a studiului, iar concluziile obținute au fost comparate cu alte rezultate ale studiilor din literatura de specialitate. De asemenea, sunt analizate rezultatele și impactul apariției dislipidemiei, hiperhomocisteinemiei și indicii variabilității ritmului cardiac în declanșarea aterosclerozei timpurii la copiii cu AJI.

„Concluzii generale” a inclus principalele sinteze ale studiului, conținând unele momente importante și recomandări pentru implementarea în practica de zi cu zi, fiind reflectate în **„Recomandări practice”**.

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, inclusiv două naționale: în *Revista Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină din 2016*, în *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova din 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 anul 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 anul 2016*.

Cuvinte-cheie: artrita juvenilă idiopatică, dislipidemie, homocisteină, proteina C reactivă, variabilitatea ritmului cardiac, ateroscleroză, disfuncție endotelială.

1. FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

1.1. Mecanismele de bază ale afectării sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică

1.1.1. Definiție și variantele evolutive ale artritei juvenile idiopatice

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este cea mai frecventă boală reumatică în rândul copiilor, fiind termenul colectiv pentru un grup clinic divers de sindroame inflamatorii reumatice de etiologie necunoscută. Debutul acestei patologii începe din fragedă copilărie, înaintea vârstei de 16 ani [1,2].

Conform *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) din 2001, se disting 7 subtipuri: AJI cu debut oligoarticular cu subtipurile sale (persistentă și extensivă); AJI cu debut poliarticular (seropozitivă și seronegativă); AJI sistemică; artrita psoriazică; artrita asociată entezitei și forme care nu îndeplinesc criteriile pentru subtipurile menționate mai sus sau conțin caracteristici ale mai multor subtipuri (Tab.1.1) [1,28].

Tabelul 1.1 Analiza clasificărilor artritei cornice la copii [1].

Artrita Reumatoidă Juvenilă (ACR)	Artrita Cronică Juvenilă (EULAR)	Artrita Idiopatică Juvenilă (ILAR)
Sistemică	Sistemică	Sistemică
Poliarticulară	Poliarticulară	Poliarticulară FR-negativă
Oligoarticulară (pauciarticulară)	Artrita Reumatoidă Juvenilă	Poliarticulară FR-pozitivă
	Pauciarticulară	Oligoarticulară
	Artrita Juvenilă Psoriatică	Persistentă
	Spondilita Anchilozantă Juvenilă	Extinsă
		Artrita Psoriatică
		Artrita în asociație cu entezită
		Alte Artrite

Incidența AJI este de 7 - 401 la 100.000, astfel fiind una dintre cele mai frecvente boli inflamatorii cronice în rândul copiilor.

Artrita juvenilă idiopatică este o boală polifactorială, cu implicarea mai multor factori imunologici, genetici, hormonal, psihologici și de mediu, capabili de a declanșa boala.

Primele modificări apar la nivelul membranei sinoviale pericondrale, fiind principala scenă pe care se desfășoară evenimentele patogenetice [29].

Un rol important în patogenia AJI îl joacă limfocitele T, care reprezintă 30-50% și limfocitele B, care reprezintă 1-5% [28].

În procesul patogenetic are loc și producerea citokinelor proinflamatorii, precum IL-1 și IL-6 (inductoare a procesului inflamator), TNF-alfa (citokină de proveniență macrofagală, care induce și menține procesele inflamatorii și distructive articulare), IL-4 (citokină antiinflamatorie, inhibă activitatea IL-1 și TNF-alfa), IL-15 (activarea celulelor T și creșterea producerii de TNF-alfa), IL-17 (acțiune sinergică cu IL-1 și TNF-alfa), IL-18 (activarea macrofagelor sinoviali) [1,6,28].

Deși boala intră în remisie la unii copii pe parcursul anilor, circa 41–78% dintre pacienți necesită tratament continuu sau recurent la vârsta adultă [29].

Scăderea speranței de viață este asociată cu diverse manifestări sistemice și complicații legate de gradul înalt de activitate a bolii, durata bolii și tipul tratamentului, glucocorticosteroizi și metotrexat. Manifestările sistemice și complicațiile AJI includ afectarea musculo-scheletală, afectarea oculară, neurologică, osteoporoza indusă de glucocorticosteroizi, inclusiv afectarea cardiovasculară, care reprezintă principala cauză de mortalitate printre pacienții cu AR [2,6,28].

1.1.2. Afectarea sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică

Artrita juvenilă idiopatică este o boală inflamatorie cronică de lungă durată, care necesită o abordare similară AR la adulți, cu privire la riscul dezvoltării timpurii a bolilor sistemului cardiovascular. Astfel, mai multe studii efectuate la copiii cu AJI au descris apariția semnelor subclinice timpurii ale disfuncției endoteliale [6,30]. AJI cu grad înalt de activitate este considerată a fi un factor de risc independent în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare [31].

Artrita juvenilă idiopatică este o boală inflamatorie cronică, care declanșează în timp modificări cardiovasculare similare altor afecțiuni reumatice la adulți [6,30].

Inflamația, în calitate de proces fiziopatologic izolat, este bine studiată și cunoscută, însă mai puțin este cunoscută implicarea procesului inflamator în inițierea disfuncției endoteliale cu progresarea ulterioară a aterosclerozei [6].

Ateroscleroza reprezintă cauza principală a afecțiunilor sistemului cardiovascular. Astfel, studierea fazelor de apariție este esențială în dezvoltarea terapiilor de stopare a progresiei bolii [32,33].

Procesul aterosclerotic este rezultatul unei acțiuni care implică atât răspunsul imun specific, cât și nespecific, cu evoluția ulterioară a procesului inflamator [34].

Inflamația persistă în toate fazele aterogenezei: de la inițierea activării celulelor endoteliale, până la apariția leziunilor aterosclerotice, fiind locul de interacțiune între celulele endoteliale, monocite și limfocite T [6,35]. Mai mult, există o asemănare între componentele procesului inflamator în artrita reumatoidă și ateroscleroză. Interacțiunile celulare în aterogeneză în mod fundamental nu sunt diferite de cele ale bolilor cronice inflamatorii, cum ar fi AR. Răspunsul fiecărui țesut sau organ specific depinde de caracteristicile și arhitectura celulelor sale, de aprovizionarea cu sânge și limfă, precum și de natura agenților ofensivi. Astfel, răspunsurile celulare din artere (ateroscleroza) și articulații (artrita reumatoidă) sunt similare (Tab.1.2) [36].

Tabelul 1.2 Implicarea procesului inflamator în ateroscleroză și artrita reumatoidă [36].

Patologia	Monocite și macrofage	Limfocite	Granulocite	Celule ale țesutului conjunctiv	Matricea extracelulară	Mecanisme patogenetice
Ateroscleroza	+	+	-	Celule ale musculaturii netede	Colagen tip I, III și IV; elastină; fibronectină; proteoglicani	leziuni și disfuncții ale celulelor endoteliale; depuneri fibrină; formarea și degradarea matricei; centru de necroză
Artrita Reumatoidă	+	+	+/-	fibroblaști	Colagen tip I și III; fibronectină; proteoglicani	lezarea celulelor sinoviale; eroziunea cartilajului

Notă: semnul plus denotă prezența tipului de celule, iar semnul minus indică absența lor

Endoteliul este un strat monocelular, care joacă un rol de barieră fizică, fiind interfața dintre peretele vasului și sânge. De asemenea, endoteliul nu este doar un țesut static, ci se prezintă și ca un organ homeostatic pentru reglarea tonusului și structurii vasculare. Drept răspuns la stimulii mecanici, de stres și chimici, endoteliul participă în procesul de reglare vasomotorie și în procesele inflamatorii și de hemostază [37,38].

Disfuncția endotelială este un termen utilizat pe scară largă pentru a descrie orice modificare funcțională, reversibilă a celulelor endoteliale, declanșând un răspuns inadecvat la stimulii fiziologici, prin declanșarea reacțiilor proinflamatorii, proliferative și protrombotice [39]. Astfel, DE este un eveniment timpuriu în patogeneza aterosclerozei, contribuind la formarea și

progresia plăcilor aterosclerotice [40–43]. DE este un indicator timpuriu, care poate fi modificabil în dezvoltarea aterosclerozei, care se dezvoltă independent de factorii de risc tradiționali, fiind invers corelată cu gradul de activitate a bolii [44,45].

Progresele realizate în domeniul reumatologiei pediatrice în ultimele decenii au condus la diminuarea semnificativă a ratelor mortalității pacienților la vârsta adultă. Pacienții cu afecțiuni reumatologice sunt supuși unor provocări drastice din cauza inflamației cronice. Interacțiunea dintre factorii de risc cardiovascular tradiționali, expunerea la corticosteroizi și inflamația cronică creează o avalanșă de reacții, care poate induce aterogeneza timpurie la acest grup de pacienți [46].

Ateroscleroza în rândul pacienților cu boli reumatismale inflamatorii devine tot mai prezentă. În evoluția aterosclerozei se disting două stadii: stadiul preclinic (asimptomatic) și stadiul clinic manifest. În stadiul preclinic nu sunt prezente manifestări clinice sau modificări la nivelul examenului fizic. Totuși, pot fi suspectate existența modificărilor funcționale la nivelul sistemului nervos și cardiovascular [47]. Cu toate acestea, există puține date despre riscul de dezvoltare a aterosclerozei subclinice la copiii cu AJI [30].

Un studiu de autopsie, efectuat la copiii cu AJI, arată faptul că 30% din subiecți prezentau dovezi histologice de ateroscleroză [34]. De menționat, că subiecții cu AJI în forma sistemică prezintă un risc mai mare de dezvoltare a aterosclerozei, comparativ cu forma oligoarticulară (cel mai probabil din cauza activității înalte a bolii) [12,30].

În anul 1850, *Rudolf Virchow* a observat că ateroscleroza nu rezultă doar din acumularea de lipide pe peretele arterial, ci este și o inflamație cronică, ca răspuns la leziunile vasculare. Este larg acceptat faptul că atât imunitatea înăscută, cât și cea dobândită, joacă un rol esențial în inițierea și progresia aterosclerozei, ducând la apariția manifestărilor clinice ale sistemului cardiovascular. Cunoașterea mecanismelor inflamatorii ale aterosclerozei indică importanța țintirii obiectivelor asupra inflamației pentru a reduce riscul de apariție a manifestărilor ulterioare ale sistemului cardiovascular [48].

În anul 1999, *Russell Ross* a putut să expună cea mai reușită teorie asupra etiologiei inflamatorii a aterosclerozei (Fig.1.1) [49].

Conform acestei ipoteze, prima etapă în dezvoltarea aterosclerozei este disfuncția endotelială. În această etapă are loc activarea celulelor endoteliale. Limfocitele și macrofagele din care fac parte citokinele, factorii de creștere și enzimele proteolitice joacă un rol major în dezvoltarea plăcilor aterosclerotice. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi Inteleukina 6 (IL-6), Interleukina 1b (IL-1b), Interleukina 8 (IL-8) sau Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-a), joacă un rol semnificativ în dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice. Factorul de necroză tumorală

(TNF-alfa), interleukina -1 (IL-1) și interleukina -6 (IL-6) joacă un rol esențial în declanșarea și menținerea răspunsului imun și în cadrul AJI [49–52]. Funcțiile primare ale anti TNF-alfa includ producerea de proteine de fază acută, proliferarea și diferențierea celulelor hematopoietice contribuind la declanșarea inflamației, iar IL – 6 fiind corelată cu afectarea radiologică a articulațiilor și cu gradul de activitate a bolii [41,49,52].

În a doua fază a dezvoltării aterosclerozei are loc migrarea celulelor mononucleare și producția locală de citokine proinflamatorii. La acest nivel are loc absorbția lipoproteinelor de către monocite și macrofage. Procesele de migrare a celulelor musculare netede din tunică spre intima vaselor, unde are loc proliferarea și producerea macromoleculelor extracelulare, inclusiv a collagenului filamentar, induc rigiditatea vasculară cu instalarea disfuncției endoteliale.

În a treia fază are loc maturizarea plăcii aterosclerotice. Apoptoza celulară din placă duce la formarea lipidelor extracelulare și a resturilor celulare, matricea extracelulară fiind descompusă de către proteinazele secretate de către macrofagele din placă. Astfel, în această fază se poate produce tromboza secundară [49,51].

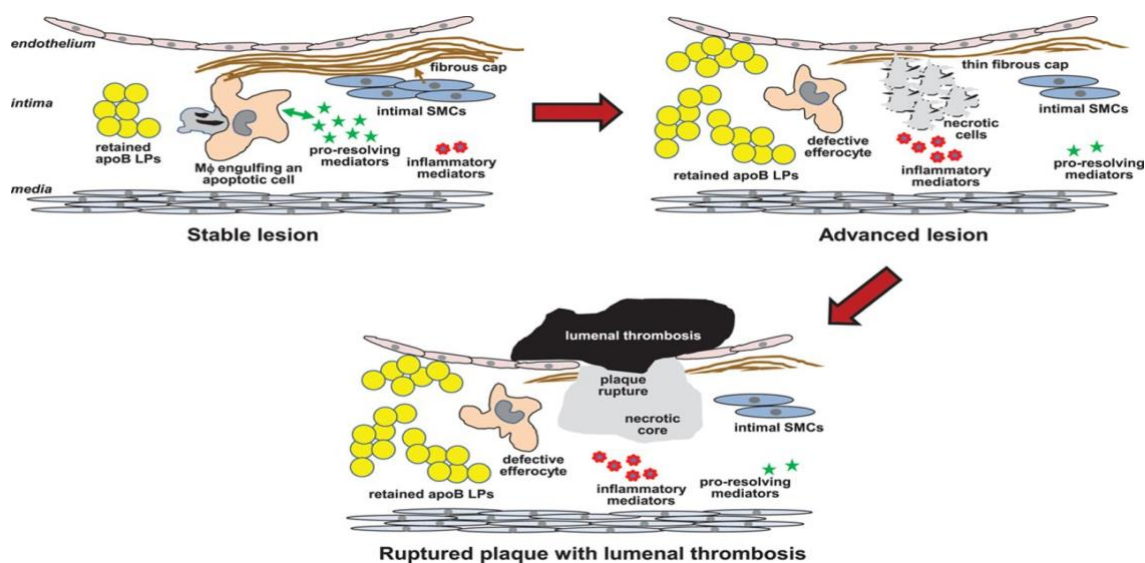


Fig.1.1 Fazele de formare a plăcilor aterosclerotice [27].

Procesul inflamator cronic este un factor important în dezvoltarea aterosclerozei la toate etapele de formare a plăcilor aterosclerotice [27].

Există mai multe studii care demonstrează inițierea proceselor aterosclerotice încă din perioada copilăriei. Astfel, în 2011, *Academia Americană de Pediatrie* a elaborat un Ghid pentru evaluarea și reducerea riscului cardiovascular la copii [53].

Fiindcă inițierea procesului aterosclerotic are loc foarte devreme, se impune identificarea acestor modificări cât mai curând posibil, chiar și în absența manifestărilor clinice. Astfel, o atenție deosebită trebuie acordată copiilor din grupul de risc pentru bolile sistemului cardiovascular. Copiii cu boli reumatice inflamatorii, precum AJI, se încadrează în grupul cu risc mediu de dezvoltare a manifestărilor sistemului cardiovascular [54].

Studiile efectuate de către cercetătorii italieni *Napoli și Palinski* relatează despre inițierea proceselor aterosclerotice chiar din perioada embrionară. Manifestările fiziopatologice care apar în timpul dezvoltării fetale sunt din ce în ce mai recunoscute ca influențând ateroscleroza în timpul copilăriei și adolescenței. Hipercolesterolemia maternă în timpul sarcinii crește semnificativ formarea de striatii adipoase în arterele fetale umane. Deși striatiile adipoase fetale regresează parțial în condiții normocolesterolemice, progresia aterosclerozei la copiii cu mame hipercolesterolemice este mult mai rapidă decât la copiii cu mame normocolesterolemice [55].

Natura modificărilor persistente ale peretelui arterial fetal, responsabile de creșterea aterogenezei la copii, și mecanismele de hipercolesterolemie maternă induc la concluzia că aceste schimbări trebuie investigate, deoarece pot oferi perspective importante asupra patogenezei aterosclerozei și pentru că intervențiile ținute la mame în timpul sarcinii ar putea aduce beneficii considerabile pe termen lung.

1.1.3. Metode de evaluare funcțională a sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică

Modificările funcționale ale activității inimii în AJI includ: labilitatea pulsului, modificări ale tonusului inimii, suflu sistolic funcțional. Cardiomiopatia secundară, conform literaturii de specialitate, se întâlnește la aproximativ 50% dintre copiii cu AJI forma oligo sau poliarticulară și la 60-70% din cazurile cu AJI, forma sistemică [56].

Un rol important în patogenia afectării miocardice este dereglarea funcției diastolice și sistolice a ventriculului stâng. În AR, acestea pot fi cauzate de miocardiofibroză sau miocardită pe fundalul activității procesului inflamator și a disfuncției endoteliale. În literatura de specialitate, informațiile privind studiul stării funcționale a miocardului sunt prezentate doar în câteva lucrări științifice, în care nu există paralele clinice și instrumentale cu activitatea procesului bolii, durata bolii, precum și prezența manifestărilor sistemice din AR [57,58].

O problemă importantă este, de asemenea, diagnosticul tulburărilor de ritm cardiac la pacienții cu AR, inclusiv identificarea aritmiilor de grad înalt și studiul relației acestora cu gradul de activitate a procesului inflamator, tulburările structurale și funcționale ale sistemului cardiovascular. În același timp, studiile de afectare cardiacă, inclusiv aritmii cardiace la pacienții

cu AR, sunt puține, fiind efectuate pe un material clinic mic, iar datele obținute sunt contradictorii [59].

În procesul de examinare instrumentală a sistemului cardiovascular în AJI, modificările electrocardiografice sunt detectate sub formă de diferite forme de aritmie. Aceste schimbări sunt observate în aproximativ 50% din cazuri la pacienții cu AJI forma oligoarticulară și în 90-100% din cazuri la pacienții cu o formă sistemică a bolii. Tulburările de ritm și de conducere în AJI sunt detectate mai des în timpul monitorizării ECG 24 de ore. Respectiv, monitorizarea ECG 24 de ore trebuie efectuată la toți pacienții cu leziuni cardiace suspectate în AR, atât în scopuri de diagnostic, cât și pentru controlul dinamicii modificărilor electrocardiografice în timpul tratamentului [60, 61].

O scădere a activității electrice a miocardului se observă prin apariția modificărilor distrofice-inflamatorii. Procesele distrofice și sclerotice severe se manifestă prin apariția unei alternanțe electrice a complexului QRS în combinație cu o scădere persistentă a undelor R și T, deplasarea segmentului ST (subdenivelare). Procesele de repolarizare sunt adesea perturbate (unda T și segmentul S-T se modifică) [60,62].

Tulburările de conducere la diferite niveluri ale sistemului de conducere sunt mai des observate la pacienții cu leziuni miocardice difuze. Decelerația conducerii atrioventriculare sub formă de diverse blocaje se observă relativ rar, în principal sub forma unei alungiri relative a intervalului P-Q. În evaluarea ECG la pacienții cu AR, adesea se determină o blocare parțială și, în unele cazuri, o blocare completă de ram drept al fasciculului His. Natura tranzitorie a acestor modificări indică cel mai probabil legătura lor cu procesul inflamator din miocard [60, 63].

Examenul ecocardiografic subliniază modificările funcției contractile a miocardului, evidențiate prin scăderea volumului sistolic și a fracției de ejeție, apariția disfuncției diastolice ventriculare stângi, semne de hipertrofie a pereților ventriculari și ai septului interventricular, apariția regurgitării funcționale la nivelul valvelor cardiace [58,64]. Un semn destul de comun de afectare cardiacă în AJI, forma sistemică este pericardita, a cărei dezvoltare, conform literaturii, se observă în 2,7 - 40% din cazuri. Unii cercetători consideră pericardita exudativă ca fiind cea mai caracteristică trăsătură a implicării cardiace în artrita reumatoidă sistemică, iar pericardita poate fi singura manifestare clinică a implicării cardiace în AR [58,65]. Din punct de vedere morfologic, leziunea pericardică apare la aproximativ 50% dintre copiii decedați cu AJI și se caracterizează printr-un mic revărsat exudativ, prezența granuloamelor și o tendință moderată la aderențe. În majoritatea cazurilor, pericardita (în mare parte fibrinoasă) are o evoluție asimptomatică și favorabilă. Aceste caracteristici explică discrepanțele prezente în datele clinice și patologice privind frecvența pericarditei. Dezvoltarea pericarditei indică o activitate ridicată a procesului

inflamator autoimun și este unul dintre indicatorii de prognostic nefavorabil ai evoluției artritei reumatoide [65, 66].

Endocardul este rar afectat la pacienții cu AR. Frecvența afectării valvulare la pacienții cu AJI, conform diferiților autori, variază de la 3% la 13%, în funcție de forma clinică a bolii. La unii pacienți cu AJI sunt descrise cazuri de afectare a tuturor valvelor. Boala cardiacă valvulară se formează după 2-3 ani de la debutul endocarditei și se caracterizează printr-un grad mic de deteriorare a structurilor aparatului valvular [66].

Rezultatele numeroaselor studii clinice confirmă prezența anomaliilor cardiace la pacienții cu AR. Autorii acestor lucrări subliniază utilitatea ecocardiografiei în detectarea leziunilor musculare ale inimii, implicarea pericardică și a bolii valvulare cardiace în AR [40,66,67]. În literatura de specialitate există studii cu referire la implicarea valvulară dobândită la copiii cu AJI [68].

Cercetătorii *Bacon și Gibson* au observat modificări ale valvei mitrale la 6,9% dintre pacienții lor, atribuindu-le forme sistemice a bolii [69,70]. În studiile efectuate de către *Prakash, Nomeir și MacDonald*, defecte ale valvei mitrale au fost observate la 25, 30 și, respectiv, 10% dintre pacienții cu AR [70–73]. *Toumanidis și colab.* au evidențiat tulburări ale valvei mitrale și ale cuspidelor aortice la aproximativ 24% din pacienții cu AR. Prolapsul valvei mitrale a fost observat până la 18% din subiecții sănătoși și, prin urmare, nu poate fi considerat o caracteristică a AR [70,74].

De asemenea, în anul 2016, cercetătorii *Lili Pan și colab.* au raportat că riscul de insuficiență tricuspidiană și aortică este mai mare decât cel al altor leziuni valvulare. Totodată, riscul de leziuni valvulare este semnificativ mai mare la pacienții cu AR, decât la cei fără. Insuficiența valvei tricuspide a fost observată la 72.5% din pacienții cu AR, urmând insuficiența valvei aortice, care a fost observată la 52.5% din pacienți [75,76].

1.1.4. Implicarea sistemului nervos vegetativ în afectarea sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică

Sistemul nervos vegetativ (SNV) este componenta sistemului nervos periferic, care controlează contracțiile cardiace, activitatea viscerală și funcțiile glandulare ale organismului. În mod specific, SNV poate regla ritmul cardiac, tensiunea arterială, frecvența respirației, temperatura corpului, transpirația precum și alte activități viscerale. SNV funcționează continuu, fără efort conștient, fiind controlat de centrii localizați în măduva spinării, creier și hipotalamus [20].

SNV are două sisteme care interacționează: sistemul simpatic și sistemul parasimpatic, care exercită efecte antagoniste asupra inimii. Sistemul simpatic pregătește corpul pentru consumul de

energie, situații de urgență sau stresante. În schimb, sistemul parasimpatic este cel mai activ în condiții de odihnă. Cel parasimpatic contracarează sistemul simpatic, după un eveniment stresant, și readuce organismul la o stare de odihnă [21,77].

Sistemul nervos simpatic eliberează norepinefrină (NE), în timp ce sistemul nervos parasimpatic eliberează acetilcolină (ACh). Stimularea simpatică crește ritmul cardiac și contractilitatea miocardului. În schimb, sistemul parasimpatic scade ritmul cardiac și contractilitatea miocardului [20,22].

Sistemul cardiovascular răspunde nu doar la modificările acute, dar și la cele cronice. Factorii care influențează activ sistemul cardiovascular variază de la sistemul nervos central, inclusiv creierul și măduva spinării, până la cel periferic. Sistemul cardiovascular este controlat și influențat de un sistem de conducere intrinsec unic, fiind puternic influențat și de sistemul nervos vegetativ [77].

Afectarea reglării cardiovasculare vegetative a fost studiată cu o atenție tot mai mare în ultimii ani. Astfel, lucrările recente i-au atribuit un factor de risc aparte asupra bolii cardiovasculare [78].

Folosind în mare parte metode indirecte, studiile anterioare au prezentat informații echivoce cu privire la prezența disfuncției vegetative la pacienții cu AR. Astfel, în anul 2017, cercetătorii *Adlan și colab.* au publicat un studiu în revista internațională *The Journal of Physiology*, prin care au efectuat o evaluare cuprinzătoare a funcției vegetative în AR. Autorii au observat o creștere a frecvenței cardiace, datorită creșterii activității simpatică la pacienții cu AR. Acest rezultat a fost corelat cu gradul de inflamație și durere, evidențiind legătura dintre disfuncția vegetativă și simptomele tipice ale AR [24,79].

În anul 2016, cercetătorii *Suzuki și Nakai* au studiat relația bidirecțională dintre sistemul imun, procesul inflamator și sistemul nervos central (SNC). Acești autori propun ipoteza că SNC poate regla funcția sistemului imunitar prin două mecanisme: prin efectele proinflamatorii specifice receptorilor ale noradrenalinei (norepinefrina) eliberată de către fibrele postganglionare simpatică pe organele limfoide primare și/sau secundare, sau prin efectele antiinflamatorii directe ale acetilcolinei asupra macrofagelor splenice, care suprimă eliberarea TNF-alfa și ale altor citokine [80,81].

Având în vedere caracteristicile AR, este posibil să sugerăm că inflamația poate declanșa anomalii ale funcției vegetative. Exacerbarea acestui dezechilibru neuro-inflamator va promova, în consecință, efecte dezadaptative și dăunătoare asupra sistemului cardiovascular, ducând în cele din urmă la dezvoltarea afectării sistemului cardiovascular [22,82]. Este important să se studieze efectele care vizează atât inflamația, cât și funcția sistemului nervos vegetativ la pacienții cu AR,

concentrându-se în principal pe afectarea sistemului cardiovascular [20,83].

Disfuncția sistemului nervos vegetativ este cunoscută în cazul pacienților cu boli inflamatorii cronice, care se caracterizează prin creșterea activității simpatice și scăderea activității parasimpatice [22].

Aceste modificări apar datorită creșterii citokinelor proinflamatorii, care acționează asupra SNC, modulând răspunsurile inflamatorii periferice, astfel exercitând un rol patogen în cazul inflamației cronice [80,84–86].

În cazul unui proces inflamator timpuriu, are loc o creștere sistemică a activității simpatice și activarea axei hipotalamo-hipofizară-suprarenală [83]. În același timp, neurotransmițătorii simpatici acționează asupra celulelor imune, declanșând mecanisme antiinflamatorii la nivel de țesut [21,80,85].

Pe măsură ce inflamația devine cronică, reglarea simpatică la nivelul țesuturilor specifice este decuplată de influența centrală prin respingerea fibrelor nervoase simpatice care favorizează la rândul ei tipul inflamației [85]. Semnalizarea nervului vag are un puternic efect antiinflamator în aceste țesuturi afectate și asupra inflamației sistemice [87]. Nervul vag joacă un rol esențial în reflexul inflamator care controlează răspunsurile imune innăscute în momentul când țesutul este lezat din cauza inflamației periferice și atenuează răspunsul sistemului imun [82]. Brațul simpatic al SNV joacă și el un rol semnificativ, ducând la eliberarea noradrenalinei, care acționează și asupra altor structuri cu excepția sinapsei, precum asupra celulelor imune, inclusiv limfocite și macrofage, care, de asemenea, au receptori adrenergici. Potențialele căi eferente ale trunchiului cerebral inhibă producția de citokine [83].

AJI este o afecțiune inflamatorie cronică care poate în timp să acționeze asupra indicilor VRC, caracterizată printr-o variabilitate redusă. Scăderea indicilor VRC indică o disfuncție cardiovasculară vegetativă fiind asociată cu prezența inflamației sistemice și durerea. Aceste constatări sugerează necesitatea evaluării indicilor VRC la copiii cu AJI.

1.2. Factorii de risc cardiovascular în Artrita Juvenilă Idiopatică

1.2.1. Factorii de risc cardiovascular tradiționali în Artrita Juvenilă Idiopatică

La copii, cei mai frecvenți factori de risc cardiovascular sunt prezența istoricului familial de boli cardiovasculare, sedentarismul și excesul de greutate. Întrucât istoricul familial de boli cardiovasculare este un factor de risc nemodificabil și nu se pot întreprinde măsuri pentru a modifica prevalența sa înaltă, acest rezultat trebuie privit ca o alertă, deoarece crește riscul cumulativ la această categorie de vârstă.

Pentru prima dată termenul de factor de risc a fost propus în 1961 în primul raport al

studiului *Framingham* [88]. Factorii de risc cardiovascular pot fi modificabili și nemodificabili. Factori de risc nemodificabili sunt vârsta, sexul și ereditatea. Printre factorii de risc modificabili sunt: hipertensiunea arterială (HTA), hipercolesterolemia, diabetul zaharat, obezitatea, fumatul și sedentarismul. Cei mai recente factori de risc descriși sunt cei inflamatori, precum Proteina C reactivă, fibrinogenul, factori trombotici precum Hcy [89].

Factorii de risc cardiovascular precum HTA, dislipidemia, diabetul, fumatul, obezitatea, stilul de viață sedentar și antecedentele familiale de BCV sunt factorii de bază pentru majoritatea evenimentelor cardiovasculare [6,51]. Este bine cunoscut faptul precum că controlul factorilor de risc modificabili clasici poate scădea semnificativ prevalența BCV, reducând astfel mortalitatea atribuită acestora [90,91].

Predispoziția familială pentru bolile cardiovasculare precum dislipidemia, hipertensiunea arterială și factorii stilului de viață, cum ar fi obezitatea, inactivitatea fizică și fumatul, sunt cunoscuți factori de risc importanți pentru dezvoltarea accelerată a aterosclerozei [13,92]. Studiile de cohortă în populația generală, cum ar fi *Framingham Heart Study* și *Young Finns* au contribuit la identificarea acestor factori [88,93,94]. Un concept apărut recent presupune că inflamația sistemică cronică poate contribui la apariția DE, ideea bazându-se în primul rând pe studiile de cohortă mari la pacienții cu AR. De exemplu, o meta-analiză a cohortelor comunitare și a studiilor caz-control ale evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu AR indică o creștere a riscului cardiovascular de aproximativ 50% comparativ cu populația generală [95,96]. De asemenea, s-a demonstrat că inducerea remisiei bolii, chiar și la pacienții cu activitate moderată sau scăzută a bolii pot preveni sau reduce riscul evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu AR [40].

Există o relație pozitivă între numărul de factori de risc cardiovascular și severitatea aterosclerozei, chiar și la copii și adulții tineri [6].

Unul dintre cele mai ample studii referitor la evaluarea factorilor de risc cardiovascular la copii a fost studiul *Bogalusa Heart*, care s-a desfășurat în anii 1972-2005. Acest studiu a evidențiat asocierea dintre amploarea leziunilor aterosclerotice și prezența factorilor de risc pentru ateroscleroză. În urma acestui studiu s-a stabilit că precursorii bolilor cardiovasculare la adulți încep încă din copilărie. Cele mai clare dovezi provin din studiile de autopsie, care arată că leziunile aterosclerotice coronariene apar la începutul vieții și sunt puternic asociate cu prezența dislipidemie, creșterea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice, inclusiv obezitatea [97].

Factorii de risc cardiovascular se modifică în timpul perioadelor de creștere și dezvoltare. Indicele de masă corporală, tensiunea arterială sistolică și diastolică și concentrațiile serice ale colesterolului total, trigliceridelor au fost puternic asociate cu amploarea leziunilor la nivelul aortei și arterelor coronare [6].

Prevalența ridicată a stilului de viață sedentar trebuie abordată la nivel global. Rate ridicate de inactivitate fizică la vârste mai mici au fost găsite în mai multe studii din întreaga lume [3,91].

De notat că prevalența înaltă a supraponderabilității și creșterea circumferinței taliei sunt raportate de la 23,3 la 25% cazuri [3,91].

Hipertensiunea arterială la copii se numără printre factorii de risc cardiovascular esențiali. Prevalența hipertensiunii arteriale raportată în unele studii variază între 8,1%-11,7%. Mai multe studii au notat o prevalență mai crescută printre băieți, comparativ cu fete [3].

Un alt factor de risc cardiovascular de neglijat este fumatul. În prezent, fumatul la copii atinge o rată de la 5,7% până la 6,1%. Metoda interviuării la o vârstă mai mică ar putea să subestimeze prevalența reală a fumatului printre copii [3].

Factorii de risc tradiționali (obezitatea, inactivitatea fizică, dislipidemia, fumatul, hipertensiunea arterială, rezistența la insulină și predispoziția familială) sunt bine stabiliți contribuind la dezvoltarea aterosclerozei, în timp ce alți factori de risc netradiționali la populația pediatrică nu sunt pe deplin studiați [3,6,98].

Copiii cu boli reumatice cronice manifestă o prevalență crescută de apariție a aterosclerozei accelerate la vârsta adultă. Astfel, identificarea factorilor de risc din copilărie este esențială pentru prevenirea manifestărilor cardiovasculare la vârsta adultă [98].

Obezitatea este un factor de risc recunoscut pentru BCV. Dovezile cu privire la modificările Indicelui Masei Corporale (IMC) în AJI sunt contradictorii. Într-un studiu efectuat pe 154 de copii din SUA cu AJI, s-a constatat că 18% dintre pacienți sunt obezi. Acest rezultat este similar cu rata obezității în populația generală la copiii din SUA [56]. Pacienții cu AJI au o serie de factori de risc pentru obezitate, inclusiv rate reduse de activitate fizică și terapia cu steroizi. La adulți s-a propus că obezitatea este un factor de risc pentru dezvoltarea artritei inflamatorii, potențial datorită rolului produselor derivate din țesutul adipos, precum leptina, în procesul inflamator și autoimun [3,6]. Combinația de obezitate, inflamație crescută și activitate fizică redusă ar putea avea, prin urmare, un efect sinergic asupra riscului cardiovascular în AJI.

În AR, IMC scăzut a fost asociat cu riscul cardiovascular la toate grupele de vârstă. S-ar putea presupune că acest lucru se datorează asocierii dintre gradul înalt de activitate a bolii cu IMC scăzut și, respectiv, reprezintă un efect al inflamației sistemice [56]. Mai multe studii raportează o prevalență ridicată a stării nutriționale afectate și IMC scăzut la pacienții cu AJI [99,100]. Până în prezent, niciun studiu nu a explorat relația dintre IMC scăzut și indici cardiovasculari în AJI. Persoanele cu AJI pot avea modificări similare ale compoziției corporale (grăsime corporală totală mai mare pentru un anumit IMC) cu adulții cu AR.

De menționat că pacienții cu AR, care prezintă un IMC scăzut, manifestă un risc cardiovascular crescut. La acești pacienți se dezvoltă cașexia reumatoidă, care se caracterizează prin pierderea masei corporale, în timp ce țesutul adipos tinde să crească [51].

Aceste modificări la nivelul țesutului adipos ar putea fi legate de procesul inflamator, cu implicarea citokinelor proinflamatorii, tulburări de absorbție și efectul medicamentelor de fond în AJI. De asemenea, printre cauzele prezente sunt alimentația defectuoasă și limitarea activității fizice. Pacienții cu forma sistemică au un consum de energie sporit [51]. Astfel, sunt justificate studiile suplimentare privind obezitatea și compoziția grăsimii corporale în AJI și legătura lor cu apariția bolilor sistemului cardiovascular.

Un alt factor de risc cardiovascular este *inactivitatea fizică* [101]. La copiii cu AJI, deseori se notează un stil de viață sedentar din cauza durerii, oboseală și chiar tulburări de somn [101–106].

Participarea regulată la un nivel moderat de activitate fizică este asociată cu un risc cardiovascular redus [102,103]. O revizuire sistematică a 850 de articole a concluzionat că activitatea fizică la copii este importantă pentru controlul greutatei, reducerea tensiunii arteriale și îmbunătățirea capacității aerobe, a forței musculare și a sănătății scheletului [103,104]. *Lelieveld și colab.*, au explorat activitatea fizică, nivelurile și cheltuielile energetice la 30 de pacienți adolescenți cu AJI, comparativ cu martorii sănătoși. Autorii au observat niveluri reduse semnificativ de activitate fizică și cheltuieli energetice în grupul copiilor cu AJI. Nu au reușit să demonstreze o relație între gradul de activitate a bolii și nivelul de activitate fizică, sugerând că activitatea fizică scăzută la pacienții cu AJI nu se explică prin dizabilitate funcțională sau fizică. Ei iau în considerare posibile explicații comportamentale pentru reducerea activității fizice, cum ar fi anxietatea pacientului cu privire la potențialele efecte adverse ale exercițiilor fizice și reducerea stimei de sine [104].

Și alte studii au întărit constatarea că există o activitate fizică redusă la copiii și adolescenții cu AJI [104]. O meta-analiză a cinci studii de activitate fizică la pacienții cu AJI a constatat că activitatea fizică la copiii cu AJI a fost cu 22% mai mică decât cea observată la martorii sănătoși [74]. Important este că o revizuire Cochrane recentă a exercițiilor fizice la copiii cu AJI nu a reușit să identifice niciun efect advers al exercițiului fizic asupra activității bolii [107]. În concluzie, se recomandă efectuarea exercițiilor regulate de intensitate moderată și exerciții de întărire. Deocamdată, nu se cunoaște dacă aceasta va avea un impact asupra riscului cardiovascular.

Dislipidemia, care se definește prin creșterea nivelului de colesterol și/sau trigliceride total, este unul din factorii de risc cei mai cunoscuți la copiii cu AJI. Astfel, gradul înalt de activitate a bolii este asociat cu prezența dislipidemiei la copiii cu AJI [67,108]. Acțiunea colesterolului asupra

aterogenezei este bine studiată, atribuindu-se rolul principal în declanșarea aterogenezei [33]. Pacienții cu AJI au un risc crescut de a dezvolta modificări în profilul lipidic comparativ cu cei fără artrită. Astfel, adulții cu antecedente de AJI în copilărie prezintă un risc de 6 ori mai mare de a dezvolta ateroscleroză subclinică, ceea ce duce la un risc crescut de boli cardiovasculare în timp [109].

Astfel, monitorizarea continuă a profilului lipidic ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea în rândul pacienților adulți [110]. La pacienții cu AR prevalența dislipidemiei variază între 55%- 65% [108,111–114].

Patogenia dislipidemiei și a riscului cardiovascular la pacienții cu AJI nu a fost încă pe deplin elucidată. Colesterolului i se atribuie un rol important în declanșarea disfuncției endoteliale prin activarea celulelor endoteliale și musculare, secreția mediatorilor inflamatori, precum citokinelor proinflamatorii [115,116].

Multiple studii au demonstrat o asocierie între gradul de activitate a bolii și prezența dislipidemiei. În anul 2021, cercetătorii *Rodriguez-Jimenez* și colab., au notat corelarea dintre factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-alfa) și riscul cardiovascular crescut. De asemenea, a fost notată o corelare puternică între nivelul PCR și majorarea CT [51].

Autorii *Urban* și colab. au evidențiat concentrații crescute ale colesterolului total și trigliceride, precum și corelații ale homocisteinei cu valorile crescute ale colesterolului total [117]. În contrariu, alte studii efectuate de *Gonc lves*, *Tselpsis* și *Bakkalogu* nu au evidențiat diferențe semnificative statistic în concentrațiile de colesterol total și trigliceride (posibil din cauza numărului prea mic de pacienți incluși în studii) [118,119].

Un alt studiu efectuat la pacienții cu AJI a identificat că terapia cu preparate anti TNF-alfa modifică profilul lipidic proaterogen la acești pacienți. În prezența unei activități crescute a bolii și/sau a unui VSH crescut, investigația metabolismului lipidic ar trebui extinsă [67].

Dislipidemia se prezintă frecvent la pacienții cu AJI, deși majoritatea pacienților au prezentat o stare nutrițională satisfăcătoare și absența unor componente ale sindromului metabolic.

Astfel, deși hipercolesterolemia este importantă la aproximativ 50% dintre pacienții cu boli cardiovasculare, trebuie luați în considerare și alți factori [120]. Ateroscleroza este în mod clar o boală inflamatorie și nu rezultă doar din acumularea de lipide.

Fumatul este luat în calcul drept factor de risc cardiovascular tradițional. Cercetătorii *Nash* și colab., au efectuat un sondaj poștal privind fumatul la 52 de adolescenți cu AJI în Ohio, SUA, iar 15,4% au raportat consumul de tutun în ultimul an [121]. Acesta este singurul studiu publicat în care se raportează ratele de fumat la pacienții cu AJI. Nu a fost inclus niciun grup de control pentru comparație, deși prevalența fumatului a fost mult mai mare, 26% din populația generală de

adolescenți, sugerând că persoanele tinere cu AJI pot fi mai puțin susceptibile de a fuma decât semenii lor [56].

Hipertensiunea arterială. Copiii cu AJI manifestă o predispoziție crescută pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale, fie din cauza disfuncției endoteliale, rigidității arteriale crescute precum și utilizarea sistemică de glucocorticosteroizi.

HTA este un factor de risc cardiovascular de o importanță majoră, de recunoaștere a aterosclerozei și morbidității cardiovasculare, chiar și în absența altor factori tradiționali de risc cardiovascular [108].

Creșterea TA la copii este asociată cu risc crescut de calcificare a arterei coronare la vârsta înaintată. Tensiunea arterială sistolică peste 110 mmHg la copii este asociată cu dezvoltarea depunerilor lipidice în artera coronară dreaptă și aortă. Hipertensiunea arterială în copilărie determină dezvoltarea disfuncției endoteliale, remodelarea peretelui vascular și creșterea rigidității arteriale. Îngroșarea intimei medii în artera carotidă comună este mai mare de 8 mm la jumătate din copiii cu hipertensiune arterială primară [108].

Prevalența hipertensiunii arteriale la pacienții adulți cu artrită reumatoidă este de aproximativ 52-73%. Se caracterizează printr-o eficiență mai scăzută a terapiei antihipertensive și a controlului TA în comparație cu pacienții hipertensivi fără artrită [56].

Există un număr mic de studii dedicate problemei hipertensiunii arteriale la copiii cu AJI. În anul 2011, *Glowinska-Olszewska B. și colab.*, au observat creșteri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice medii la copiii cu AJI comparativ cu martorii sănătoși, 120 mmHg la copiii cu AJI față de 111 mmHg la copiii sănătoși [122].

Acești cercetători au concluzionat că copiii cu AJI au o creștere mai semnificativă a tensiunii arteriale comparativ cu martorii sănătoși. Valorile tensiunii arteriale la copiii cu AJI sunt determinate mai mult de vârstă decât de înălțime. Durata terapiei GCS are o influență mai mare asupra parametrilor tensiunii arteriale decât doza actuală de GCS [122,123].

Factorii de risc „tradiționali” reprezintă doar o parte în inițierea disfuncției endoteliale. Cel mai important mecanism în disfuncția endotelială este, totuși, gradul înalt de inflamație. Disfuncția endotelială precede și inițiază ateroscleroza și măsurile de corecție sunt asociate cu un risc scăzut de apariție a bolilor sistemului cardiovascular [124].

1.2.2. Factorii de risc cardiovascular netradiționali la copiii cu Artrită Juvenilă Idiopatică

Ateroscleroza este un proces complex, care implică mai mulți factori. Unii dintre ei pot fi modificabili, în timp ce alții nu pot fi modificabili.

Pacienții cu AJI tind să aibă boala activă până la vârsta adultă. Astfel, nevoia de extindere a cercetărilor privind prevalența factorilor de risc în apariția BCV este esențială, acest lucru fiind important la pacienții cu forme sistemice și poliarticulare, manifestând un risc crescut de inflamație cronică și utilizare prelungită a corticosteroizilor [125].

Efectele proinflamatorii din cadrul maladiilor inflamatorii cronice pot fi considerate noi factori de risc cardiovascular [126].

De asemenea, este esențială identificarea noilor biomarkeri în declanșarea leziunilor aterosclerotice. Multiple studii au corelat diferiți biomarkeri serologici cu declanșarea bolilor sistemului cardiovascular. Detectarea timpurie a acestor biomarkeri la populația generală ar preveni declanșarea manifestărilor sistemului cardiovascular din viitor. Astfel, acești biomarkeri se încadrează în 9 categorii generale: markeri inflamatori, markeri de eroziune a plăcii, markeri ai trombozei, markeri asociați lipidelor, markeri ai disfuncției endoteliale, stresul oxidativ, markeri metabolici, markeri de neovascularizare și markeri genetici [50].

Dintre factorii de risc netradiționali sau noi studiați face parte și Proteina C Reactivă (PCR), produsă de ficat ca răspuns la activarea interleukinei-6, care este un reactant de fază acută și care a fost inițial considerată un martor pasiv al inflamației vasculare, pentru ca mai târziu să fie identificat rolul activ în aterogeneză, devenind markerul de inflamație cel mai studiat [33,112,126,127]. Proteina C reactivă reprezintă un predictor puternic și independent de risc pentru evenimente cardiovasculare [128]. Astfel, activitatea înaltă a bolii trebuie inclusă în lista factorilor de risc cardiovascular [7,129].

Se cunoaște că valorile PCR cresc în diferite procese inflamatorii nespecifice. În prezent, există dovezi clare că PCR ar putea prezice apariția evenimentelor cardiovasculare în viitor, independent de prezența factorilor de risc tradiționali. Prin urmare, amploarea riscului cardiovascular pentru PCR tinde să fie la fel de mare precum factorii de risc tradiționali, cum ar fi hiperlipidemia sau hipertensiunea arterială [7,50,112,130–132].

Este de menționat că PCR este prezentă și în structura celulelor musculaturii netede din arterele aterosclerotice, fapt care a fost validat în urma mai multor studii ca marker principal în declanșarea riscului cardiovascular. În scorul de risc Reynolds, Proteina C reactivă este inclusă de rând cu istoricul familial pentru boli ale sistemului cardiovascular [50,94,131]. De asemenea, mai multe observații din studiul *Framingham Heart* au confirmat independența PCR pentru apariția manifestărilor sistemului cardiovascular [88]. Utilitatea clinică a PCR a fost stabilită și în baza datelor disponibile până în 2002 de către *Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association* [92,93,131,133,134].

De rând cu PCR, IL-6 la fel se prezintă ca un biomarker important în declanșarea proceselor aterosclerotice. Valorile crescute ale IL-6 corelează cu apariția disfuncției endoteliale și declanșarea aterosclerozei subclinice [112,130,135,136].

Dacă agentul sau agenții nocivi nu sunt îndepărtați sau anulați de răspunsul inflamator și inflamația progresează, răspunsul se schimbă de la un răspuns protector la un răspuns de lezare. Astfel de leziuni constante sau repetitive pot stimula fiecare țesut pentru a repara sau deteriora daunele prin intermediul unui răspuns fibroproliferativ, care, atunci când este excesiv, diminuează capacitatea funcțională a țesutului sau organului și devine parte a bolii [112].

1.2.3. Rolul homocisteinei în patogeneza aterosclerozei la copiii cu Artrită Juvenilă Idiopatică

Homocisteina (Hcy) este un aminioacid sulfhidric derivat din aminoacidul esențial metionină în timpul conversiei sale în cisteină [18,34,137]. Principalele căi metabolice ale Hcy sunt dependente de acidul folic, vitamina B6 și B12. Astfel, deficiențele de aceste vitamine ar putea juca un rol asupra creșterii Hcy plasmatice. Concentrația sa plasmatică depinde de vârstă, sex, stilul de viață (consumul de cafea, fumat, activitate fizică, alcool), mutații genetice care duc la o activitate severă diminuată a enzimelor implicate în catabolismul homocisteinei, unele medicamente și boli interferând cu metabolismul acestuia, cel mai important cu aportul de vitamine B. Deoarece vitaminele din grupul B (acidul folic, piridoxina și cobalamina) sunt implicate în catabolismul homocisteinei, valorile lor plasmatice sunt asociate invers cu cea a homocisteinei [18,19]. Hiperhomocisteinemia (HHcy) cu concentrații plasmatice de homocisteină în plasmă $\geq 15 \mu\text{M}$ [4] este asociată cu scăderea concentrațiilor de folat. HHcy este un factor de risc cardiovascular bine cunoscut la populația generală și la pacienții cu AR [135,137–139]. Ținând cont de riscul cardiovascular la pacienții cu AR și inflamația sistemică cronică, strategiile antiinflamatorii, cum ar fi intervențiile de scădere a homocisteinei, sunt necesare la această categorie de pacienți.

În decursul vieții, homocisteina serică crește treptat până la perioada pubertară. Valori normale ale homocisteinei serice la copii și adolescenți se încadrează între 5-15 mcmol/l. În perioada pubertară nivelul seric al homocisteinei este de 6-7 mcmol/l, la vârsta adultă variind între 10-11 mcmol/l. Hiperhomocisteinemia este definită atunci când homocisteina serică depășește 12-15 mcmol/l, distingându-se următoarele grade: moderată: 15-30 mcmol/l; medie > 30-100 mcmol/l și severă > 100 mcmol/l [18,140,141].

În prezent, sunt cunoscuți mulți factori care induc inflamația. Astfel, o ușoară hiperhomocisteinemie poate fi detectată frecvent și în rândul persoanelor sănătoase, asimptomatice [135,142].

Creșterea homocisteinei serice induce dezvoltarea disfuncției endoteliale prin agregarea trombocitelor, inițierea fazei inflamatorii, fiind astfel implicată direct în dezvoltarea aterosclerozei, atribuindu-se rolul de factor de risc independent în inițierea proceselor aterosclerotice. De asemenea, homocisteina circulantă este un marker sensibil care reflectă prezența inflamației [33,119,135,143–145].

Din cauza asocierii inflamației cu nivelul plasmatic al homocisteinei, sunt detectate diferite grade de hiperhomocisteinemie în majoritatea bolilor inflamatorii [139]. Detectarea hiperhomocisteinemiei a fost raportată nu doar la pacienții cu boli inflamatorii bine cunoscute, precum artrita inflamatorie, dar și la pacienții cu boli ale sistemului cardiovascular [135,139].

În anul 1969, într-un studiu efectuat la copiii cu homocisteinurie, s-a observat o susceptibilitate crescută de moarte prematură datorită aterosclerozei severe. Atunci, autorii *McCully și colab.*, au propus noțiunea de hiperhomocisteinemie ca factor de risc cardiovascular independent [146]. De atunci, s-au constatat în mod continuu că un nivel crescut de homocisteină plasmatică în intervalul de 15-25 $\mu\text{mol/l}$ a fost corelat cu boala coronariană, accident vascular cerebral, stenoza arterei periferice, tromboza venoasă și deficiența de folat [141]. De asemenea, un studiu de meta-analiză a arătat că, pentru fiecare creștere de 5 μmol în plasmă, homocisteina ar putea crește riscul de boală coronariană cu 60% pentru bărbații adulți și cu 80% pentru femeile adulte [147]. Un alt studiu de meta-analiză similar a raportat de asemenea o creștere de 7 ori a ratei mortalității la pacienții cu hiperhomocisteinemie, comparativ cu subiecții sănătoși [148]. Astfel, câteva studii de intervenție au demonstrat că suplimentarea cu acid folic la pacienții cu hiperhomocisteinemie asimptomatică poate îmbunătăți dilatarea endotelială [149].

HHcy este frecventă în rândul pacienților cu AR, ca o reflecție a interacțiunii factorilor genetici și non-genetici asociați cu dereglarea metabolismului homocisteinei. Factorii de risc genetici sunt în mod esențial reprezentați de genotipul homozigot sau heterozigot metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), care are ca rezultat diminuarea metilării homocisteinei pentru a forma metionina [137]. În timp ce factorii non-genetici includ vârsta înaintată, sexul masculin, caracteristicile specifice ale AR și medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (DMARDs) [137,150].

Metotrexatul (MTX) este medicamentul cel mai frecvent utilizat pentru tratarea artritei juvenile idiopatice [151]. În ceea ce privește influența genetică, se știe că polimorfismul genetic MTHFR 1298A/C este asociat cu modificările nivelurilor de homocisteină și a fost de asemenea

demonstrat influența sa în dezvoltarea disfuncției endoteliale și a riscului înalt de apariție a bolii sistemului cardiovascular la adulții cu AR. Metotrexatul a fost asociat cu apariția mortalității cardiovasculare la adulții cu AR. Prin urmare, eficacitatea antiinflamatorie mediată de acest medicament poate compensa efectul potențial prevestitor mediat de creșterea nivelurilor de homocisteină [151].

Efectele globale ale MTX la pacienții cu boli inflamatorii mediate imun, cum ar fi și AJI, sunt asociate cu un risc cardiovascular scăzut. Având în vedere efectul său antiinflamator sistemic și capacitatea sa de a încetini progresia aterosclerozei, MTX ar trebui privit ca un agent terapeutic important nu numai pentru controlul AJI, dar și pentru reducerea riscului cardiovascular.

În literatura de specialitate există multe studii, care constată prezența inflamației acute și cronice și a HHcy. Unii autori, precum *Mansoor și Li* sugerează inducerea fazei incipiente a inflamației cronice de către HHcy. Există două căi inflamatorii diferite: una pentru producerea crescută a markerilor inflamatori și alta pentru producerea de HHcy. De asemenea, creșterea acestor markeri inflamatori va depinde și de cât timp este prezent factorul inflamator [152,153]. Hiperhomocisteinemia este probabil indusă prin intermediul unei interacțiuni a factorilor exogeni precum imobilitatea, procesul cronic îndelungat al inflamației și factorii genetici (precum, poliomorfismul). Sunt necesare studii suplimentare pentru a se concentra asupra impactului MTX și suplimentelor de acid folic asupra pacienților cu AJI.

Eficacitatea acidului folic poate fi mai crescută în faza inițială a bolii, decât în faza tardivă [154]. O meta-analiză a 14 studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, care a inclus 732 persoane, a raportat o ameliorare a disfuncției endoteliale după patru săptămâni de suplimente de acid folic și acest efect părea independent de reducerea serică a homocisteinei [155]. Aceste modificări au fost paralele cu o reducere bruscă a concentrației plasmatice totale de homocisteină. Constatările acestei meta-analize susțin în continuare îmbunătățirea endoteliului lezat prin tratamentul cu acid folic independent de reducerea plasmei homocisteinei [19].

În prezent lipsesc date privind eficacitatea strategiilor de scădere a homocisteinei pentru prevenirea BCV la acest grup de pacienți. Totuși, aproape toate studiile prospective au demonstrat în mod clar o reducere a morbidității și a mortalității cauzate de tratamentul cu metotrexat și acest beneficiu este parțial datorat de suplimentele de acid folic care scad HHcy indusă de metotrexat [155]. Combinația de metotrexat și acid folic a dus la un risc redus de mortalitate de 0,2, comparativ cu 0,5 pentru metotrexat în monoterapie în AR, probabil din cauza scăderii homocisteinei prin suplimente de acid folic. Mai mult, un studiu ulterior al pacienților cu AR a arătat o creștere a homocisteinei plasmatice după o doză mică de metotrexat de 7,5-10 mg / săptămână [151].

Este remarcabil faptul că pacienții cu AR au un risc crescut de deces cauzat de infarct miocardic și accident vascular cerebral, cu 60% mai mare comparativ cu populația generală, și un risc crescut de infarct miocardic cu 48% mai mare [150]. Depleția acidului folic și frecvența HHcy ulterioare la pacienții cu AR explică parțial această tendință prin activarea imuno-inflamatorie excesivă [156]. Mai mult, variațiile de homocisteină din plasmă pot preveni semnificativ progresia aterosclerozei la pacienții cu AR. Prin urmare, strategiile de scădere a homocisteinei sunt recomandabile pentru a reduce riscul de BCV la populațiile cu AR.

BCV poate fi prevenită la pacienții cu AR prin suplimentarea cu acid folic, care poate scădea nivelul de homocisteină din plasmă și scăderea riscului de apariție a modificărilor cardiovasculare. Totuși, studiile clinice pe scară largă și pe termen lung privind scăderea homocisteinei cu acid folic sunt justificate pentru a concluziona cu privire la cauzalitatea asocierii dintre HHcy și BCV în AR și pentru a clarifica cu certitudine condițiile de suplimentare cu acid folic pentru o problemă cardiovasculară. Astfel, suplimentarea sistematică cu acid folic a tuturor pacienților cu risc crescut de deficit de acid folic sau HHcy pentru a preveni BCV este preferențială [156].

1.2.4. Impactul glucocorticoizilor asupra aterogenezei la copiii cu Artrită Juvenilă Idiopatică

Relația dintre glucocorticoizi (GCs) și BCV este cunoscută din anii 1950, când Adlersberg a constatat efectul steroizilor asupra profilului lipidic, care este implicat în dezvoltarea timpurie a aterosclerozei. Astfel, dozele terapeutice de GCs sunt asociate cu creșterea riscului de apariție a BCV prin modificarea profilului lipidic și inducerea HTA [39,157,158].

Având în vedere corelația dintre dozele cumulate mai mari și modificările CT observate în unele studii, utilizarea glucocorticoizilor prezintă un rol important în patogenia dislipidemiei la copiii cu AJI. În același timp, a fost observată o asocieră între doza cumulativă a glucocorticoizilor și dislipidemie [157–159]. *Marangoni și colab.*, de asemenea au raportat o tendință între utilizarea crescută a glucocorticoizilor și nivelurile crescute ale CT [116]. Astfel, utilizarea în creștere a DMARD-urilor sintetice și a agenților biologici poate minimiza efectele nocive ale glucocorticoizilor asupra metabolismului lipidelor [7,160].

Efectele GCs asupra riscului cardiovascular la pacienții cu boli inflamatorii sunt mai complexe. Pe de o parte, GCs cresc riscul apariției BCV prin modificarea profilului lipidic, iar pe de altă parte, efectul lor terapeutic ar putea reduce riscul de apariție a BCV prin scăderea inflamației sistemice [157]. Unele rapoarte sugerează îmbunătățirea funcției endoteliale în urma suprimării procesului inflamator de către GCs [158,159,161].

Rolul GCs asupra funcției endoteliale în cazul condițiilor inflamatorii este diferit, comparativ cu condițiile fiziologice. În cadrul procesului inflamator, GCs au un efect vascular benefic, mediat de activarea receptorului endotelial. Acest fenomen fiind prezent și în cazul aterosclerozei [162].

Studiile efectuate la animale au constatat că șoarecii care nu au acest receptor endotelial față de GCs au leziuni aterosclerotice mult mai severe comparativ cu șoarecii din lotul de control. Astfel, putem concluziona că receptorul pentru GCs este important pentru inhibarea procesului aterosclerotic [163]. Mecanismele implicate în efectele benefice ale GCs asupra celulelor endoteliale în cazul condițiilor inflamatorii sunt datorate scăderii expresiei endoteliale a citokinelor (IL-6, IL-8) [164].

Efectele GCs sunt dependente și de durata bolii. Astfel, în pofida presupunerilor precum că GCs ar fi responsabili de deteriorarea funcției endoteliale, datele din literatura de specialitate sunt insuficiente [165].

1.3. Indicii Variabilității Ritmului Cardiac la copiii cu Artrită Juvenilă Idiopatică

O altă metodă mai sensibilă de apreciere a reglării vegetative a cordului este variabilitatea ritmului cardiac (VRC).

Activitatea vegetativă este măsurată printr-o serie de tehnici care includ testarea clinică a reflexelor cardiovasculare și VRC [166]. VRC este un instrument neinvaziv care măsoară fluctuațiile ciclice ale frecvenței cardiace în repaus pentru a evalua indirect influențele parasimpatice și simpatice cardiace. Scăderea indicilor VRC este asociată cu creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare, precum și cu o prevalență crescută a insuficienței cardiace și a aritmiilor după infarctul miocardic [20,24,167].

Este cunoscut faptul că răspunsul inflamator este parțial reglat de sistemul nervos autonom, astfel VRC prezintă un interes major în evaluarea ei [168].

Indicii VRC au fost invers corelați cu biomarkerii serici, precum PCR și IL-6, la populația sănătoasă și la cei cu boli ale sistemului cardiovascular. Proteina C reactivă este independent asociată cu indicii VRC [82]. Această ipoteză se află la baza multor studii clinice, care au constatat relația inversă dintre dereglarea funcției autonome reflectată prin indicii VRC și gradul de activitate a bolii în cadrul maladiilor inflamatorii sistemice [168]. Există date despre modificarea indicilor VRC în dependență de activitatea bolii la aceiași indivizi, la intervale diferite de timp. Astfel, odată cu scăderea activității bolii, au crescut indicii VRC, ceea ce denotă că VRC ar putea fi un marker non-invaziv de apreciere a gradului de activitate a bolii la pacienții cu boli inflamatorii cronice [87,169,170].

Artrita este cea mai frecventă manifestare în maladiile inflamatorii cronice, care este asociată în unele studii cu scăderea activității parasimpatice. Semnalizarea vagală directă asupra articulațiilor este mai puțin probabilă. Totuși, această constatare ar putea avea valoare clinică luând în considerație rolul stimulării vagale la modelele de animale cu artrită și la pacienții cu AR [23,171,172].

Sunt cunoscuți mai mulți factori care pot modifica VRC, printre care sunt vârsta avansată, bolile sistemului cardiovascular, diabetul, tutunul, cofeina și unele medicamente [173], acești factori fiind mai rar întâlniți în rândul copiilor. Însă, este posibil ca indicii VRC să fie mai sensibili la factorii psihosociali, uneori mai sensibili decât gradul de activitate a bolii [82,174]. Acest fenomen rezultă în urma aprecierii indicilor VRC la pacienții cu forme moderate sau ușoare de artrită. Astfel, depresia, durerea, tulburările de somn precum și oboseala, frecvent întâlnite în artrită, sunt asociate cu scăderea VRC [21].

Așa cum s-a menționat mai sus, disfuncția autonomă este un factor patogen pentru dezvoltarea BCV, acționând prin impactul SNV asupra inflamației. Pacienții cu boli inflamatorii articulare manifestă o reglare cardiacă parasimpatcă mai scăzută decât populația sănătoasă [169]. Astfel, putem concluziona că interacțiunea dintre activitatea bolii, durere și VRC trebuie investigată în continuare [24,79,87].

Este bine cunoscută relația dintre AR și riscul crescut de apariție a BCV. Însă acest risc nu este mereu corelat cu factorii de risc tradiționali. În schimb, la baza acestor modificări cardiovasculare a stat dereglarea SNV. În aceste studii, aproximativ 60% pacienți cu AR au prezentat semne ale disfuncției SNV [20].

Reducerea indicilor VRC la pacienții cu afecțiuni reumatice indică o adaptabilitate cardiacă redusă [24,85,169,175]. În studiul efectuat în anul 2006 de către *Dunn și Croft* s-a observat corelația inversă între indicii VRC și durata durerii [85,176]. Într-un studiu efectuat la animale s-a constatat că stresul cronic duce la scăderea indicilor VRC. Inițial, s-a observat o creștere a frecvenței cardiace ca răspuns la factorul de stres, urmată mai apoi de o tranziție de scădere a frecvenței cardiace [20,177]. Ca parte a unui mecanism de adaptare sub influența stimulilor de stres sau sub influența receptorilor nociceptivi de durată, activitatea crescută a parasimpatcului, ramură a SNV ar putea acționa ca un factor de protecție, menținând astfel adaptabilitatea cardiacă pe o perioadă mai îndelungată [23].

În timp ce unele studii efectuate la pacienții cu durere cronică în artrita inflamatorie au relatat rezultate diferite, *Rensburg și colab.*, au observat o frecvență cardiacă mai crescută la pacienții cu AR comparativ cu martorii sănătoși, în timp ce *Louthrenoo și colab.*, nu au notat nicio diferență semnificativă între frecvența cardiacă maximă și minimă la pacienții cu AR [170,178].

În 2006, *Anichkov și colab.*, au observat deasemenea o VRC mai scăzută la pacienții cu AR, comparativ cu lotul martor [84]. Administrarea intraperitoneală a citokinei proinflamatorii anti TNF alfa la șoareci a redus considerabil indicii VRC. În timp ce stimularea electrică și farmacologică a nervului vag a dus la atenuarea eliberării de citokine proinflamatorii [172].

Actualmente, studiile care ar reflecta relația dintre inflamație și indicii VRC la pacienții cu AR sunt limitate. La copiii cu AJI variabilitatea ritmului cardiac nu a fost studiată pe deplin. Se cunoaște că toate căile centrale ale durerii se suprapun cu segmentele de control autonom, cum ar fi nucleul tractului solitar. De menționat că asocierea dintre durere și funcția autonomă cardiacă din AR rămâne neelucidată [77].

În concluzie, VRC este redusă la pacienții cu AR, raportându-se o asociere independentă și inversă cu durerea. Prezența disfuncției SNV la pacienții cu AR, manifestată prin creșterea frecvenței cardiace și scăderea indicilor VRC și creșterea activității vasoconstrictoare simpatice duce la creșterea riscului cardiovascular. Pe măsură ce se încearcă prin tratament farmacologic să se controleze durerea și inflamația, acest risc ar putea scădea [26].

1.4. Posibili predictorii de afectare cardiovasculară în Artrita Juvenilă Idiopatică

În decembrie 2006, *American Heart Association* (AHA) a publicat recomandări practice aprobate de Academia Americană de Pediatrie pentru evaluarea riscului cardiovascular la copii. Ulterior, în anul 2019, a avut loc o actualizare a acestor recomandări privind reducerea riscului cardiovascular la pacienții pediatrici. Aceste recomandări stratifică pacienții în 3 niveluri de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare: nivelul I (risc ridicat); nivelul II (risc moderat) și nivelul III (risc scăzut) [94].

Copiii cu antecedente familiale de boală cardiovasculară prematură sau hipercolesterolemie semnificativă ar trebui să fie testați pentru hipercolesterolemie familială folosind un profil lipidic a jeun începând cu vârsta de 2 ani și apoi la fiecare 3-5 ani, până la vârsta adultă, chiar dacă profilurile anterioare sunt în limite normale.

Copiii cu boli inflamatorii cronice, precum cei cu AJI ar trebui să fie examinați periodic pentru factorii de risc cardiovascular.

Astfel, în martie 2010, a fost publicat *Consensul din Polonia* privind prevenirea bolilor cardiovasculare la copii și adolescenți, care a prezentat de asemenea recomandări pentru identificarea grupurilor de risc și managementul nefarmacologic și farmacologic corespunzător [179].

Strategiile de screening și management al riscului CV au fost dezvoltate pentru populația generală și se bazează pe calcularea scorului de risc CV, cum ar fi scorul Framingham (utilizat

adesea în SUA) și modelul de evaluare sistematică a riscului coronarian SCORE (utilizat adesea în Europa). Factorii de risc tradiționali integrați în aceste modele sunt vârsta, sexul, fumatul, tensiunea arterială și nivelurile de lipide (colesterol și lipoproteine de înaltă densitate-colesterol (HDL-c)). Estimarea riscului CV la pacienții cu artrită inflamatorie nu a fost pe deplin elucidată până în prezent [93,180].

În 2009, *The European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), recomandă screening-ul în identificarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu AR, iar în 2016 aceste recomandări au fost revizuite. Astfel, în prezent există 10 recomandări de aplicat la pacienții cu AR (Anexa 7) [8,9,181].

Primul principiu al managementului este de a evalua și controla toate componentele riscului cardiovascular total. Aceasta include recomandări corespunzătoare bazate pe dovezi cu privire la fumat, activitatea fizică, nutriție, greutate și tensiune arterială. Relația clară dintre gradul de activitate a bolii și boala cardiovasculară subliniază importanța controlului strict al bolii. Aceste recomandări sunt bazate pe dovezi și pe baza opiniilor experților cu privire la pașii care ar trebui urmați pentru a reduce riscul CV la pacienții cu artrită inflamatorie [181,182].

AR ar trebui privită ca o afecțiune asociată cu un risc mare de boală CV. Riscul crescut fiind datorat atât prevalenței crescute a factorilor de risc tradiționali, cât și prezenței procesului inflamator [8,9,183].

Studiile care cercetează asocierea dintre inflamație și ateroscleroză confirmă rolul important al inflamației în accelerarea aterosclerozei [8,96,184,185]. Aceste rezultate ilustrează interacțiunea dintre inflamație și ateroscleroză în artrita inflamatorie și subliniază importanța unei abordări corespunzătoare în tratamentul artritei inflamatorii. Tratamentul antireumatic timpuriu și eficient s-a dovedit a fi asociat în mod independent cu un risc CV mai mic [8,186–190].

Este necesară evaluarea anuală a riscului CV la pacienții cu AR. La pacienții cu risc CV scăzut și boală inactivă evaluarea riscului cardiovascular se efectuează la fiecare 2 sau 3 ani [182]. Evaluarea riscului CV poate fi încorporată cu ușurință într-o vizită de rutină pentru monitorizarea AR prin adăugarea determinării lipidelor (colesterol și trigliceride) la testele de laborator de rutină și prin măsurarea tensiunii arteriale [9,191].

Modelele de apreciere a scorului de risc cardiovascular ar trebui adaptate pentru pacienții cu AR prin introducerea unui factor de multiplicare de 1,5. Acest factor de multiplicare trebuie utilizat atunci când pacientul cu AR îndeplinește două dintre următoarele trei criterii: durata bolii mai mare de 10 ani, FR pozitiv sau creșterea anti-CCP sau prezența anumitor manifestări extraarticulare [182,192].

Deoarece factorii de risc cardiovascular tradiționali sunt deja incluși în modelele existente

de apreciere a scorului, este important să se identifice și alți factori asociați cu un risc cardiovascular crescut la pacienții cu AR. Un predictor important este durata bolii, care este ilustrat în numeroase rapoarte, unde se observă o creștere a mortalității la pacienții cu durata bolii mai mare [8,27,127,193–195].

Raportul colesterol total/colesterol HDL trebuie calculat atunci când este utilizat modelul SCORE. Un profil lipidic nefavorabil poate contribui la creșterea riscului CV la pacienții cu artrită inflamatorie [94,182,196].

Rolul inhibitorilor de ciclo-oxigenază-2 și al majorității antiinflamatoarelor nesteroidiene în riscul CV nu este bine stabilit și necesită investigații suplimentare. Prin urmare, ar trebui utilizați cu precauție, în special pentru pacienții cu o boală cardiovasculară documentată sau în prezența unor factori de risc cardiovascular [9].

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitorii de ciclooxigenază-2 (COX II) sunt asociați cu un risc crescut de BCV [8,197]. Efectele generale ale AINS și COX-II asupra riscului CV sunt greu de stabilit, deoarece, pe de o parte, majoritatea, dar nu toate, au efecte protrombotice datorită inhibării ciclo-oxigenazei 2, iar pe de altă parte acești agenți îmbunătățesc procesul inflamator [8,198–201].

Corticosteroizii sunt utilizați în mod obișnuit la pacienții reumatici și pot influența riscul cardiovascular în două moduri concurente. Pe de o parte, corticosteroizii ar putea crește riscul CV datorită efectelor lor potențial dăunătoare asupra lipidelor, toleranței la glucoză, producției și rezistenței la insulină, tensiunii arteriale și obezității. Pe de altă parte, corticosteroizii pot duce la scăderea riscului de ateroscleroză și boli cardiovasculare prin suprimarea inflamației, care, în mod paradoxal, poate îmbunătăți intoleranța la glucoză și dislipidemie [202–204].

Din cauza acestor efecte opuse ale corticosteroizilor asupra riscului CV, este important să se ia în considerare caracteristicile bolii reumatice, precum și factorii de risc CV tradiționali [205]. În plus, riscul CV este mai mare la pacienții tratați cu doze mari pe termen lung comparativ cu doze mici de corticosteroizi [39,180,206].

În prezent, deși nu există dovezi clare că fumatul are un rol-cheie în sporirea riscului cardiovascular în AR, acesta contribuie în mod clar la un risc absolut crescut la pacienții individuali. Prin urmare, se recomandă insistent renunțarea la fumat, ori de câte ori este posibil, folosind cele mai bune metode bazate pe dovezi.

Luând în considerație cele mai recente recomandări, în conformitate cu *European Society of Cardiology* (ESC), evaluarea riscului de apariție a BCV se recomandă a fi efectuat o dată la 5 ani la toți pacienții cu AR [91,196,207].

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară devin preocupări majore de sănătate pentru

adulții cu boli reumatice inflamatorii. Progresele realizate în domeniul reumatologiei pediatrice în ultimele decenii au condus la o scădere semnificativă a ratei mortalității. Interacțiunea dintre factorii tradiționali de risc cardiovascular, expunerea la corticosteroizi și inflamația cronică creează o avalanșă perfectă pentru aterogeneza timpurie la acest grup de populație.

Ateroscleroza este acum din ce în ce mai recunoscută la adulții cu boli reumatice inflamatorii, dar există puține informații referitoare la afecțiunile reumatologice cu debut pediatric. Obiectivele studiului prezent sunt de a determina riscul cardiovascular și riscul de apariție a aterosclerozei la copiii cu AJI și elaborarea strategiilor ulterioare de prevenire a progresării aterosclerozei la acest grup de pacienți.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului de lucru

Studiul clinic prospectiv a fost realizat în cadrul Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, în perioada anilor 2014-2019.

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

Desfășurarea studiului clinic s-a efectuat 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.

Având în vedere că studiul a fost efectuat asupra minorilor, acordul informat în scris a fost obținut în mod obligatoriu de la părinți sau tutori.

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

Numărul necesar de unități de cercetare a fost determinat în baza formulei:

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

unde:

P_0 = copii cu AJI, conform datelor bibliografice (P_0 = 45,0% de cazuri) [2,3].

P_1 = copii cu AJI în lotul de cercetare valoarea va fi de 80,0% (P_1 =0,80);

$P = (P_0 + P_1)/2=0.625$

Z_{α} – valoarea tabelară. Pentru semnificația statistică a rezultatelor de 95.0% coeficientul Z_{α} va fi 1.96

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

f = proporția subiecților care se prognozează să abandoneze studiul din motive care nu depind de efectul investigației $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă s-a obținut:

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

Astfel, 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.

Ne-am propus să studiem AJI în funcție de debutul bolii. Pentru cercetare au fost create două loturi: lotul de cercetare L₁ a inclus 45 de copii cu AJI cu debutul bolii mai mic de 24 de luni; iar lotul de cercetare L₂ a inclus 45 de copii cu AJI cu debutul bolii mai mare de 24 de luni.

Ulterior, s-a efectuat compararea rezultatelor în funcție de durata bolii, activitatea bolii și tratamentul administrat.

Lotul de control L₀ a inclus 125 de copii sănătoși de aceeași vârstă și sex. Selectarea copiilor din lotul de control în studiul de față a fost făcută prin metoda aleatorie, în baza listelor și a consimțământului informat al părinților.

Participarea în studiu a fost benevolă, în bază de consimțământ informat, semnat de către părinți/părinți și copii de la vârsta de 14 ani. Acordul informat a fost semnat după ce părinților și copiilor participanți li s-au adus la cunoștință scopul, metodele, tehnicile utilizate în studiu, drepturile participantului și confidențialitatea datelor personale.

În ambele loturi de studiu, atât în L₁, cât și în L₀, au predominat fetele, în proporții de 63,30% și respectiv 54,50% în L₀ (Fig. 2.1).

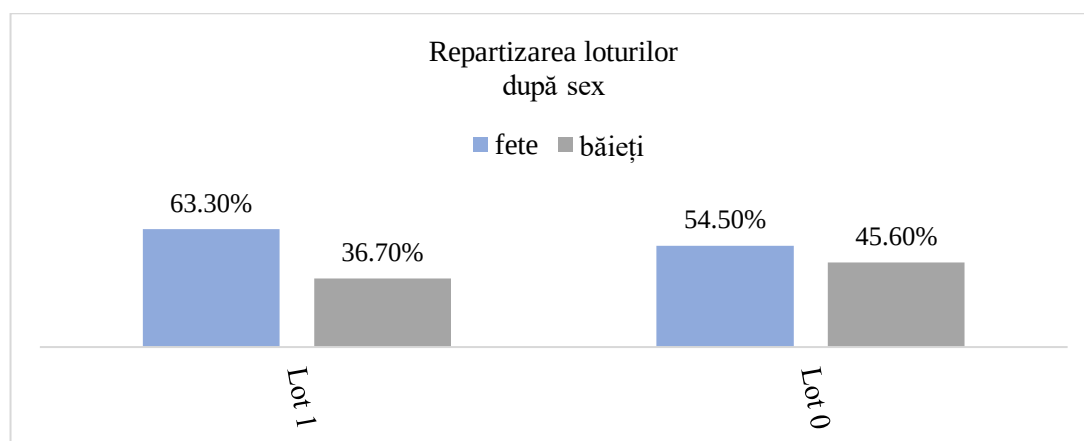


Fig.2.1. Prezentarea lotului de cercetare în dependență de sex

În studiu au fost folosite următoarele metode: istorică, comparativă, matematică și biostatistică:
metoda istorică – studierea literaturii;

metoda comparativă – analiza fenomenului în diferite țări;

metoda matematică – prelucrarea și calcularea datelor;

metoda biostatistică – analiza parametrilor obținuți legăturii între factori, durată și tratament.

Criteriile de includere în studiu:

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

Criteriile de excludere din studiu:

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

În funcție de variantele evolutive ale bolii, copiii cu AJI, forma oligoarticulară și poliarticulară au fost cei mai mulți (40% vs. 39%), urmând cei cu forma sistemică (17%) și mai rar au fost copii cu AJI asociat entezitei (4%).

Tabelul 2.1. Caracteristicile lotului general de studiu (n=90)

Parametrii evaluați	Valoarea medie
Vârsta (luni)	128,76 ± 5,52
DAS 28	4,56 ± 0,12
SVAD (mm)	59,4 ± 1,51
Durata bolii (luni)	42,35 ± 0,5
Vârsta la debutul bolii (luni)	85,56 ± 5,52

2.2. Metode de cercetare a datelor primare

Chestionarul elaborat

Anchetarea copiilor și a familiilor acestora a fost efectuată conform chestionarului elaborat, care a inclus: date generale despre vârstă, sex; date antropometrice; evaluarea numărului de articulații dureroase (NAD) și tumefiate (NAT), scala vizual analogă 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.

2.2.1. Metode clinice complexe

Dezvoltarea fizică a copiilor a inclus determinarea taliei și greutateii conform tabelelor percentile în funcție de vârstă și sex.

Greutatea a fost măsurată cu ajutorul cântarului electronic „Tanita BC-601” cu precizie 0,1 gr, copiii fiind dezbrăcați până la lenjeria de corp și plasați pe mijlocul platformei;

Talia a fost măsurată cu ajutorul taliometrului standardizat cu precizie de 0,1 cm. Măsurarea taliei s-a efectuat la copil desculț, în poziție verticală, subiectul fiind lipit cu spatele de scala taliometrului. Copilul atinge scala cu ceafa, spațiul între omoplați, fese și tălpi; capul se poziționează drept. Rigla de măsurare se fixează pe punctul superior al capului, fără presiune.

În urma măsurărilor a fost calculat Indicele Masei Corporale (IMC), care a fost comparat cu valorile din tabelele OMS raportate la sex și vârstă. Aprecierea Indicelui Masei Corporale (IMC) conform recomandărilor OMS [Global Database on Body Mass Index. World Health Organization, 2006] se calculează după formula Quetelet: $IMC = kg/m^2$. Se folosesc patru clase ale IMC astfel, $< 18,5 kg/m^2$ a fost apreciată ca subponderal, $18,6-24,9 kg/m^2$ - normoponderal, $25 - 29,9 kg/m^2$ - preobezitate, $30 - 34,9 kg/m^2$ - obezitate gr. I, $35-39,9 kg/m^2$ - obezitate gr. II, $> 40 kg/m^2$ - obezitate gr. III.

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

Indicii hemodinamici: frecvența contracțiilor cardiace (FCC) la etapa inițială și la vizite repetate;

Măsurarea valorilor tensiunii arteriale a fost efectuată cu ajutorul unui sfigmomanometru manual, conform metodei Korotkoff, atât în poziție clinostatică, cât și în ortostatism. Aprecierea valorilor TA s-a efectuat după 5 minute de repaus, copilul fiind așezat cu spatele sprijinit, prin măsurarea ambulatorie automată. În cazul unei suspiecții de HTA, tensiunea arterială era măsurată cu sfigmomanometrul manual, măsurarea fiind repetată de trei ori cu intervalul de 5 minute și calcularea valorilor medii. Auscultația cu stetoscop s-a efectuat pe artera brahială cu 2 cm mai sus de fosa cubitală. Conform clasificării NHBPEP („National High Blood Pressure Educational Program”, 2005), valorile tensiunii arteriale se considerau normale, dacă erau mai mici de percentila 90 pentru vârstă, sex și talie, prehipertensiunea arterială – la valorile TA sistolice și/sau diastolice situate între percentilele 90 și 95, hipertensiunea arterială – la depășirea valorilor percentilei 95 la trei măsurări consecutive. Adolescenții cu valorile TA mai mari de 120/80 mm Hg se considerau prehipertensivi și în cazul când valorile nu au atins percentila 90 [208].

Parametrii afectării articulare:

Acuzele de bază la pacienții cu maladii reumatice sunt durerile articulare, care reprezintă simptomul principal la acești pacienți. Pentru determinarea intensității durerii se utilizează următoarea gradație:

0 - lipsa durerii;

I - durere minimă, care nu scade capacitatea de muncă și nu necesită tratament;

II - durere moderată care scade capacitatea de muncă și care cedează ușor la antiinflamatoare non-steroidiene;

III - durere puternică, aproape permanentă, care cedează greu sau deloc la analgezice;

IV - durere insuportabilă.

SVAD (Scara Vizuală Analogică a Durerii) rămâne cel mai frecvent utilizată în practica clinică, se apreciază pe o scală de la 0 la 100 mm, unde 0 – activitate minimă și 100 – activitate înaltă a bolii. $SVAD < 40$ – durere ușoară; $SVAD 40 - 60$ - durere moderată; $SVAD \geq 70$ durere severă, insuportabilă.

NAD - aprecierea numărului de articulații dureroase palpator și prin limitarea mișcărilor; mono-, oligo- (până la 4 articulații) sau poliartralgiei (mai mult de 5 articulații);

NAT - aprecierea numărului de articulații tumefiate cu limitarea mișcărilor active și pasive;

Redoarea articulară - mai pronunțată dimineața - *redoare matinală*. Durata ei poate fi de la câteva minute până la câteva ore.

Determinarea indicelui DAS 28 (Disease Activity Score)

$DAS\ 28 = 0,56 \cdot \sqrt{NAD28 + 0,28 \cdot NAT28 + 0,7 \cdot \ln VSH + 0,014 \cdot EGB}$, 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 vizuală analogă de 100 mm.

$DAS\ 28 > 5,1$ corespunde activității înalte; $DAS < 3,2$ – activității moderate sau minimale; $DAS < 2,6$ corespunde remisiunii maladii[1].

2.2.2. Metode paraclinice – teste de laborator

Investigațiile biochimice au fost efectuate în cadrul Laboratorului 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 copii) și la toți copiii din lotul de control (125 de copii). Viteza de sedimentare a hematiilor a fost apreciată după metoda manuală Westergren: se așează eprubeta în poziție verticală într-un suport gradat milimetric și se

citește nivelul de sedimentare a hematiilor în mm după o oră. Valorile de referință la copii (0-18 ani) este de < 10 mm/h;

Lipidele totale au fost apreciate la toți copiii din lotul de bază (90 de copii) și la toți copiii din lotul de control (125 de copii). Metoda folosită a fost cea de spectrofotometrie enzimatică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) și a inclus evaluarea metabolismului lipidic (lipide totale, colesterol total (CT), trigliceride (TG)). Investigațiile au fost efectuate cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (Japonia). Valorile majorate s-au considerat a fi patologice la pacienții cu CT $\geq$ 5,2 mmol/l și TG > 1,7 mmol/l. Rezultatele obținute au fost incluse în chestionarul de bază;

Investigația privind *proteina C reactivă* a fost realizată la toți copiii incluși în studiu, fiind efectuată în cadrul Laboratorului biochimic al IMSP Institutul Mamei și Copilului. Proteina C reactivă a fost studiată cu ajutorul analizatorului Cobas 6000, prin metoda aglutinării. Valorile de referință încadrându-se între 0-5mg/l;

Homocisteina a fost efectuată la toți subiecții din lotul de bază și la 90 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. Sângele a fost recoltat în recipient cu EDTA, plasma fiind mai adecvată pentru testarea homocisteinei. Centrifugarea probelor de sânge a fost efectuată în maxim 30 de minute. Metoda de apreciere: enzimatică, ELISA. Valori de referință – < 12 μ mol/L. Limita de detecție – 2.8 μ mol/L.

Rezultatele obținute au fost incluse în chestionarul de bază.

2.2.3. 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. Ecocardiografia bidimensională (2D) a fost stabilită drept o metodă imagistică principală de

apreciere a caracteristicilor anatomice și funcționale cardiace, examinarea morfologiei și funcției cavităților cardiace, valvelor și vaselor magistrale.

Determinarea reglării vegetative a avut loc prin efectuarea *Cardiointervalografiei* și *Holter ECG 24 ore*, cu aprecierea indicilor variabilității ritmului cardiac (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 în secția de diagnostic funcțional a IMPS Institutul Mamei și Copilului, la aparatul ЭК1Т – 03М2 cu determinarea tonusului vegetativ inițial și a reactivității vegetative. Metoda a inclus următoarele etape: prima înregistrare a electrocardiogramei în derivația II standard s-a efectuat în poziție orizontală după 10 minute de repaus. A doua înregistrare – imediat după trecerea în poziție verticală, timp de 10 minute. Pe parcursul înregistrării electrocardiografice au fost măsurate 100 de cicluri cardiace, ceea ce a permis determinarea următoarelor valori în poziție orizontală și verticală: Mo, sec. – valoarea duratei mai frecvent întâlnite a intervalului R-R (indicele care reflectă calea umorală de reglare și nivelul de funcționare a sistemului nervos vegetativ); AMo, % - numărul de valori ale intervalelor R-R egale cu Mo, sec., raportat la numărul total de cicluri cardiace înregistrate în % (valoarea ce determină starea de activitate a sistemului nervos vegetativ simpatic); ΔX, sec. – definește variația diferențelor dintre durata intervalului R-R maximal și minimal în cele 100 de cicluri cardiace înregistrate (reflectă activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic); indicele de efort (IE), comensurat în unități convenționale (ce reflectă mecanismele compensatorii ale organismului, nivelul de funcționare și reglare central a ritmului cardiac), care a fost calculat prin formula:

$$AMo, \%$$

$$IE, \text{ unități convenționale} = \frac{\quad}{2 \times Mo, \text{ sec.} \times \Delta X, \text{ sec.}}$$

$$2 \times Mo, \text{ sec.} \times \Delta X, \text{ sec.}$$

Tabelul 2.2. Valorile cardiointervalografiei realizate la copiii sănătoși [209]

Valorile, M ± m	Vârsta, ani				
	1-3	4-7	8-10	11-13	14-15
Mo, sec	0,58 ±0,02	0,62 ±0,03	0,72 ±0,02	0,73 ±0,02	0,74 ±0,02
ΔX, sec	0,23 ±0,04	0,23 ±0,05	0,28 ±0,02	0,27 ±0,02	0,38 ±0,04
AMo, %	28 ±2,5	27 ±1,0	16 ±0,9	23 ±1,5	18 ±1,0
IE, unități convenționale	134 ±17,7	94 ±15,0	57 ±11,0	82 ±10,0	39 ±6,6

Holter ECG 24 de ore a fost efectuat la 45 de copii din lotul de studiu. Copiii au fost supuși monitorizării ambulatorii a electrocardiogramei în decurs de 24 de ore cu ajutorul monitorului

Meditech Card (X) Plore cu prelucrarea automatizată a datelor. Aparatul portabil a fost setat să înceapă evaluarea la interval de 3 minute în timpul zilei și la interval de 60 de minute pe timpul nopții. Pacientul a fost rugat să completeze un jurnal cu simptomele apărute pe parcursul înregistrării. Parametrii urmăriți au fost cei ai variabilității ritmului cardiac.

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 h 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. Principalii parametri ai VRC de timp (*Time domain*) sunt:

Parametrii statistici:

- SDNN (standard deviation of the normal to normal NN intervals) – reprezintă deviația standard a tuturor intervalelor RR normale în 24 de ore. SDNN caracterizează starea mecanismelor de reglare a ritmului cardiac. Este un parametru integral ce descrie VRC la general, dependent de influențele sistemului nervos simpatic și parasimpatic asupra nodului sinusal;
- SDNN-i(index)(ms) (Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5-minute segments of the entire recording) – media deviațiilor standard a tuturor intervalelor NN pe segmente de 5 minute pentru întreaga înregistrare;
- SDANN (ms) (Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording) - deviația standard a mediei intervalelor NN calculate pe segmente de înregistrare de 5 minute din întreaga înregistrare;
- rMMSD (The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) – rădăcina pătrată a mediei pătratelor diferențelor dintre intervalele NN adiacente pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării;
- NN50 (Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording; three variants are possible counting all such NN intervals pairs or only pairs in which the first or the second interval is longer) - numărul perechilor de intervale NN adiacente care diferă cu mai mult de 50 ms pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării. Trei variante sunt posibile numărând toate perechile de intervale sau numai perechile în care primul sau al doilea interval este mai lung;

- pNN50% (NN50 count divided by the total number of all NN intervals) – procentul de intervale NN adiacente care diferă cu > 50 ms, calculat pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării, numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN.

Parametrii MEAN, SDNN, SDNN-i și SDANN reflectă analiza intervalelor RR vecine ce urmează unul după altul [210,211].

Tab. 2.3. Parametrii medii diurni a VRC la copiii și adolescenții sănătoși[210]:

Vârsta		FCC	MEAN (ms)	SDNN (ms)	SDANNi (ms)	SDNNi (ms)	rMSSD (ms)	PNN50 (%)
luni								
0-1		-	394±11	48 ±5	-	-	22 ±5	0,98±0,3
2-3		-	449±26	64 ±8	-	-	26±5	2,6±2,1
4-5		-	459±16	65 ±12	-	-	27±8	2,7±2,4
6-9		-	461±22	65±13	-	-	22 ±4	1,7±1,6
4-24		-	479±59	70 ±21	-	-	-	-
ani	sex							
3-5	♀	-	618,3±35,6	123,7±14,5	101,9±14,1	58,2±7,5	47,6±5,6	15,1 ±4,3
	♂	-	546,3±41,3	116,6±13,1	114,2±12,6	53,6±4,6	50,2 ±6,6	13,4±5,3
6-8	♀	-	668,2 ±42,4	140,7±14,2	110,9±7,8	68,9±5,6	54,8±7,3	19,7±3,8
	♂	-	703,2±28,4	131,8±10,2	115,3±12,6	73,4±9,7	54,2±7,8	21,3±4,2
9 - 11	♀	-	676,6±46,8	163,5±18,9	133,1±12,3	81,2±9,4	63,9±9,2	24,4±8,6
	♂	-	793,9±34,5	183,4±19,2	157,8±17,7	91,5±8,2	72,6±9,3	33,4±8,5
12-15	♀	-	740,2 ±52,1	183,6±21,4	167,9 ±11,6	94,6±7,2	77,1 ±7,8	39,9±6,8
	♂	-	823,5±54,5	227,3±56,6	193,5±26,6	105,9±9,3	82,5±12,3	42,7±6,8

2.3. 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 parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul Chi pătrat (χ^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, clustere s-a efectuat prin analiza dispersională (procedeul ANOVA).

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

interpretat după Hopkins în modul următor: $r < 0,1$ – indice neglijabil, foarte mic; $0,1 \geq r < 0,7$ – indice major; $0,7 \geq r < 0,9$ – indice foarte mare; $r > 0,9$ – aproape perfect, descrie relația dintre 3 variabile practic indistincte.

În paralel cu coeficientul de corelație a fost interpretată valoarea p , care reprezintă probabilitatea statistică de a obține rezultatele prezente, dacă această probabilitate este mai mare de 5 % ($p < 0,05$). Respectiv, interpretarea valorilor p se exprimă astfel: când $p < 0,05$, legătura statistică este semnificativă (încredere 95%), când $p < 0,01$, legătura statistică este semnificativă (încredere 99%), când $p < 0,001$, legătura statistică este înalt semnificativă (încredere 99,9%) și atunci când $p > 0,05$, legătura statistică este nesemnificativă.

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): $R_p = (a+b)/(a+b+c+d)$; excesul riscului în populație (riscul atribuibil în populație): $R_{ap} = R_p - P_0$; fracția atribuibilă (% din efectul nedorit prezent la expuși): $FAe = [(P_1 - P_0)/P_1] \times 100$; Determinarea $\hat{I}\hat{I} = RR(1 \pm z/x)$: Etapa I. $X^2 = (t-1)[(a \times d) - (b \times c)]^2 / n_1 \times n_0 \times m_1 \times m_0$, ulterior calculul valorii lui X ; Etapa II. Pentru 95% de veridicitate $z = 1,96$; Etapa III. $\hat{I}\hat{I} \text{ lim. sup} = RR(1 + z/x)$; $\hat{I}\hat{I} \text{ lim. inf} = RR(1 - z/x)$.

Interpretarea riscului relativ s-a efectuat în raport cu cifra 1, respectiv $RR < 1$ – factor de protecție, $RR = 1$ – factor indiferent, $RR > 1$ – factor de risc. Interpretarea RR în funcție de $\hat{I}\hat{I}$: pentru RR cu valoare mai mare de 1 și $\hat{I}\hat{I}$ cu valori apropiate de RR calculat care nu include valoarea 1 – există asociere pozitivă între factorul de risc și rezultat, pentru RR cu valoare mai mare de 1, dar $\hat{I}\hat{I}$ include valoarea 1 – factorul de risc studiat este indiferent (oricât ar fi valoarea lui calculată). Pentru RR cu valoare mai mică de 1 și $\hat{I}\hat{I}$ cu valori apropiate de RR calculat care nu include valoarea 1, putem decide că există asociere negativă între factorul de risc și rezultat, pentru RR cu valoare mai mică de 1, dar $\hat{I}\hat{I}$ include valoarea 1 – factorul de risc studiat este indiferent (oricât ar fi valoarea lui calculată).

De asemenea, s-a efectuat și calcularea Odds Ratio (OR), raportul dintre cota de îmbolnăvire la cei expuși și cota de îmbolnăvire la cei neexpuși. Ca interpretare, valori apropiate 1, arată cote asemănătoare, ceea ce înseamnă că expunerea nu influențează prezența bolii. Valori mai mari de 1 arată o tendință de corelație între prezența expunerii și a bolii la pacienți, corelație care este considerată cauzală. Valori mai mici de 1 arată tot o corelație, dar, în acest caz, expunerea este considerată un factor de protecție. Prezentarea datelor statistice s-a efectuat prin procedee tabelare și grafice.

În cadrul studiului prospectiv au fost supuși screeningului, în conformitate cu chestionarul elaborat, 90 de copii cu AII, cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani și 125 de copii din lotul de control de aceeași vârstă și sex. În cadrul studiului prospectiv s-au evaluat factorii de risc cardiovascular prin metode fizice, paraclinice și instrumentale. În urma analizei statistice s-au efectuat corelații între parametrii paraclinici cu durata bolii, gradul de activitate a bolii (conform DAS 28) și tipul de tratament.

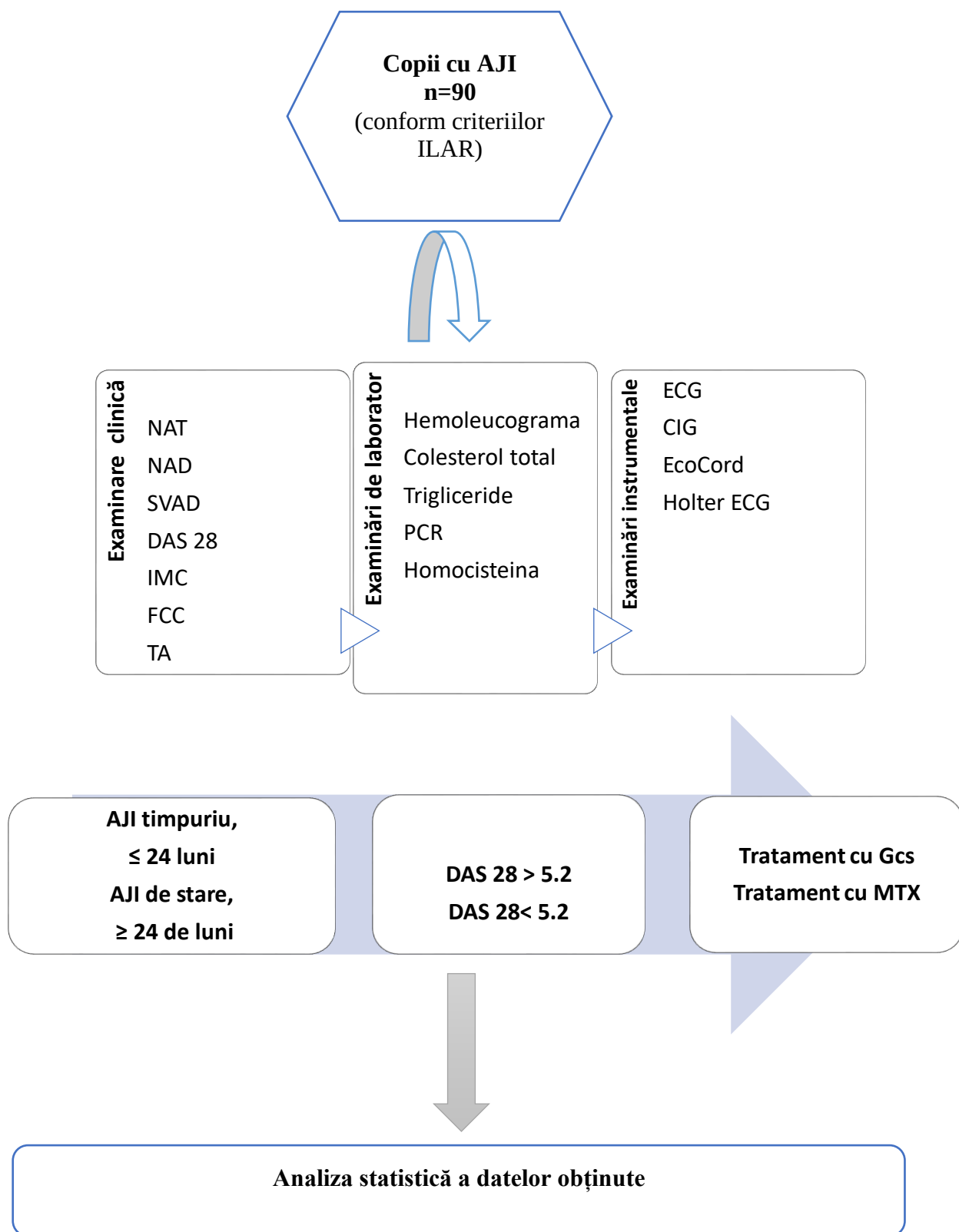


Fig. 2.3. Designul studiului

3. CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ A COPIILOR CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

3.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți

În cadrul acestui compartiment de cercetare clinico-paraclinică, efectuat 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 gradul de activitate a bolii, durata maladiei și tipul tratamentului administrat.

În timpul cercetării, media vârstei pacienților din lotul de bază a fost de $128,76 \pm 5,52$ luni, iar cea a copiilor din lotul martor a fost $144,24 \pm 4,2$ luni (diapazonul de vârstă fiind cuprins între 24 și 204 luni). După apartenența de sex, lotul pacienților cu AJI a inclus 57 de fete (63,3%) și 33 de băieți (36,7%). În lotul martor au fost 68 de fete (54,4%) și 57 de băieți (45,6%). Diferențe după apartenența de sex și vârstă în lotul de bază comparativ cu lotul martor au fost ne semnificative statistic (Fig. 3.1).

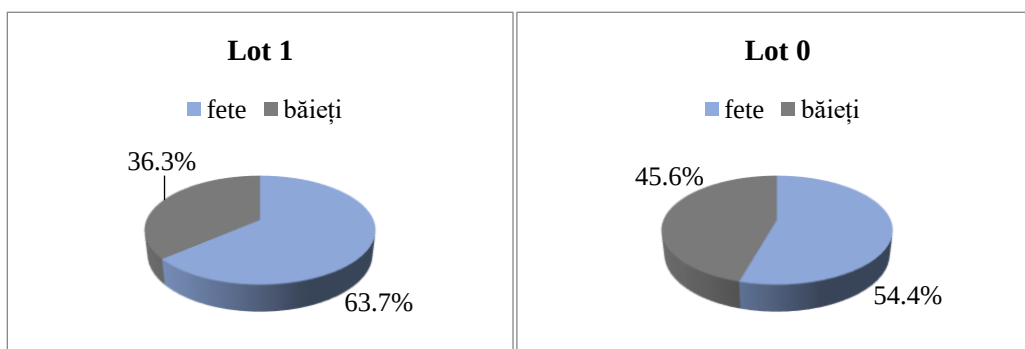


Fig. 3.1. Repartizarea pacienților cu AJI după sex

Conform evoluției maladiei, forma oligoarticulară și poliarticulară au fost cele mai frecvent întâlnite, 36 de copii (40%) și, respectiv, 35 de copii (39 %), urmând cei cu forma sistemică – 15 copii (17%) și 4 copii (4,4%) cu AJI asociată entezitei (Fig. 3.2).

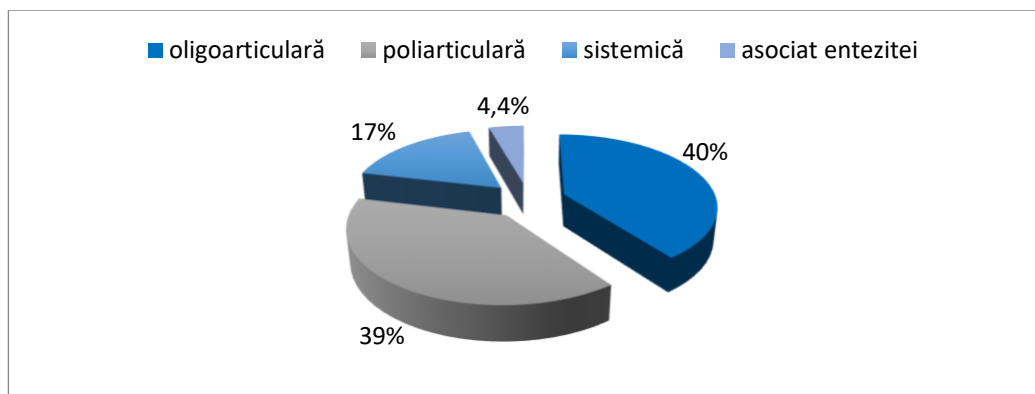


Fig. 3.2. Formele evolutive ale artritei juvenile idiopatice

Durata medie a bolii a fost de $42,35 \pm 43,5$ luni, durata minimă a bolii a fost de 0,5 luni, iar durata maximă a bolii a fost de 168 de luni. Vârsta medie la debutul bolii a constituit $7,13 \pm 4,36$ ani, vârsta minimă la debutul bolii a fost de 12 luni și vârsta maximă la debutul bolii a fost de 192 de luni (Tab.3.1).

Tab. 3.1. Indicii de vârstă și durată a bolii la pacienții cu AJI

Indicii	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale (Vmin. – Vmax.)
Vârsta (luni)	$128,76 \pm 52,8$	24 - 204
Durata bolii (luni)	$42,35 \pm 43,51$	0,5 - 168
Vârsta la debutul bolii (luni)	$85,56 \pm 52,32$	12 - 192

3.2. Evaluarea afectării sistemului musculoscheletal la copiii cu AJI

Evaluarea afectării sistemului musculoscheletal s-a efectuat prin aprecierea numărului de articulații dureroase (NAD), numărului de articulații tumefiate (NAT), evaluarea scalei vizual analoge a durerii (SVAD) și aprecierea indicelui DAS 28.

Majoritatea copiilor au manifestat articulații dureroase (98,8%). Mai puțin de 4 articulații dureroase s-a înregistrat la 31 de copii (34,8%), de la 5 la 15 articulații dureroase - 37 de copii (41,6%) și mai mult de 15 articulații dureroase au fost notate la 21 de copii (23,6%). Tumefierea articulară s-a notat la majoritatea copiilor cu AJI - 84,4%, dintre care 41 de copii (54%) au manifestat tumefiere articulară la mai puțin de 4 articulații, 29 de copii (38,1%) au avut tumefiere articulară de la 5 la 15 articulații și 6 copii (7,9%) au avut tumefiere la mai mult de 15 articulații. Media SVAD a constituit $59,4 \pm 14,4$ mm, valoarea minimă a fost 0 și valoarea maximă a constituit 80 mm.

Printre alte acuze din partea sistemului osteoarticular s-au menționat: redoare matinală, întâlnită la 77 de copii (85,5%), dintre care 26 de copii (33,7%) au manifestat redoare matinală cu o durată mai mare de 60 de minute; mialgii s-au notat la 45 de copii (50%); mers dificil au manifestat 26 de copii (28,9%) și contracturi de flexie au fost observate la 14 copii (15,6%).

Activitatea bolii s-a apreciat conform formulei de calcul DAS 28. Valoarea medie a DAS 28 a constituit $4,56 \pm 1,22$, valoarea minimă a fost de 2,02, iar valoarea maximă a constituit 7,61.

Determinarea reactanților de fază acută a inflamației a avut un rol semnificativ pentru aprecierea gradului de severitate a bolii. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost efectuată la toți copiii cu AJI (90 de copii), valoarea medie a fost de $16,18 \pm 14,27$ mm/h, iar Proteina C reactivă (PCR) a avut o valoare medie de $24,64 \pm 49,4$.

3.2.1. Evaluarea sistemului osteoarticular la pacienții cu AJI în funcție de durata bolii

Pentru compararea rezultatelor obținute în urma cercetării, pacienții cu diagnosticul de AJI au fost divizați la momentul examinării în două loturi în funcție de durata bolii: în lotul I au fost incluși copii cu durata bolii mai mare de 24 de luni - 46 de copii (51%) și lotul II a inclus copii cu durata bolii mai mică de 24 de luni – 44 de copii (49%). Durata medie a bolii în lotul I a constituit $72,37 \pm 42,56$ luni și în lotul II durata medie a bolii a fost de $10,96 \pm 7,08$ luni.

Lotul I de subiecți a inclus 28 de fete (61%) și 8 băieți (39%), iar în lotul II au fost 29 de fete (66%) și 15 băieți (34%). Diferențe majore după apartenența de sex între aceste două loturi nu au fost depistate (Fig. 3.3).

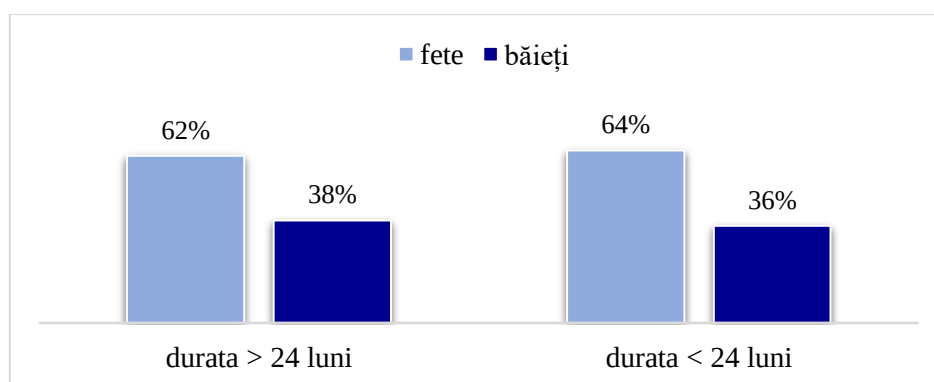


Fig. 3.3. Repartizarea copiilor după sex în funcție de durata bolii

Conform variantei evolutive a bolii, la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni mai frecvent s-a notat forma oligoarticulară - 18 copii (39,1%) și forma poliarticulară – 15 copii

(32,6%), urmând forma sistemică – 12 copii (26,1%), iar varianta asociată entezitei s-a întâlnit doar la 2 copii (2,2%).

La copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni, forma poliarticulară a fost mai frecvent întâlnită - 20 de copii (45,4%), urmând forma oligoarticulară, care s-a întâlnit la 18 copii (41%), forma sistemică a fost notată doar la 3 copii (6,8%) și asociată entezitei s-a întâlnit, de asemenea, la 3 copii (6,8%).

Spectrul acuzelor din partea sistemului osteoarticular în funcție de durata bolii a fost următoarea: toți copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni au acuzat artralgiile - 46 de copii (100%) și 43 de copii (97,7%) din grupul cu durata bolii mai mică; tumefierea articulară s-a menționat la 39 de copii (84,7%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 37 de copii (84%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; redoare matinală au acuzat 41 de copii (89,1%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și 36 de copii (81,8%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; mialgii s-au notat la 26 de copii (56,5%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 19 copii (43,2%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; mers dificil au manifestat 11 copii (24%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și 15 copii (34%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; contracturi de flexie au fost depistate la 8 copii (17,4%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 6 copii (13,6%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni. Diferențe majore ale spectrului de acuze osteoarticulare la copii în dependență de durata bolii nu s-au depistat (Fig.3.4).

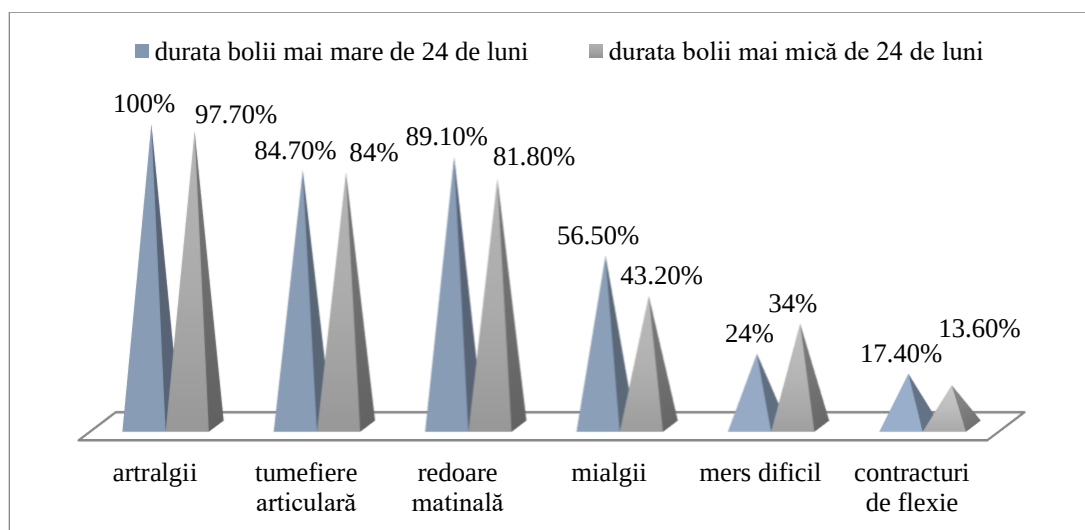


Fig. 3.4. Spectrul acuzelor osteoarticulare în dependență de durata bolii la pacienții cu AJI

Conform activității bolii, copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni au avut valoarea medie a DAS 28 de $4,87 \pm 1,21$ (valoarea minimă - 2,12, valoarea maximă - 7,61) comparativ cu

4,25±1,16 (valoarea minimă - 2,02, valoarea maximă - 6,79) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($F = 0,059$, $p < 0,01$).

La pacienții cu durata bolii mai mare de 24 de luni, indicele DAS 28 mai mare de 5,1 s-a întâlnit la 27 de copii (59%) comparativ cu 15 copii (34%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni, unde, $\chi^2=5,470$, $gl=1$, $p < 0,01$ (Fig. 3.5).

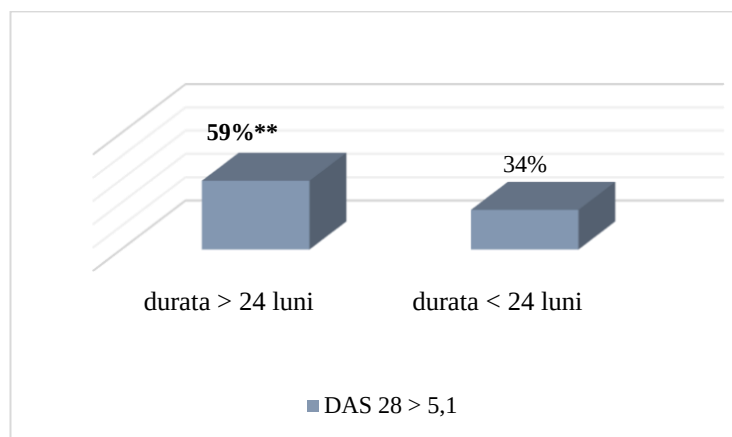


Fig. 3.5. Activitatea bolii la copiii cu AJI în dependență de durata bolii

Notă: DAS 28 > 5,1- activitatea bolii înaltă; ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă

În studiul actual a fost corelată durata bolii cu gradul de activitate a bolii. Prin urmare, a fost determinată o corelație pozitivă a duratei bolii cu DAS 28 ($r=0,44^{**}$ și $p < 0,01$). Odată cu creșterea duratei bolii, crește și gradul de activitate a bolii. Respectiv, pacienții cu durata bolii mai mare au prezentat o activitate mai înaltă a bolii (Fig.3.6).

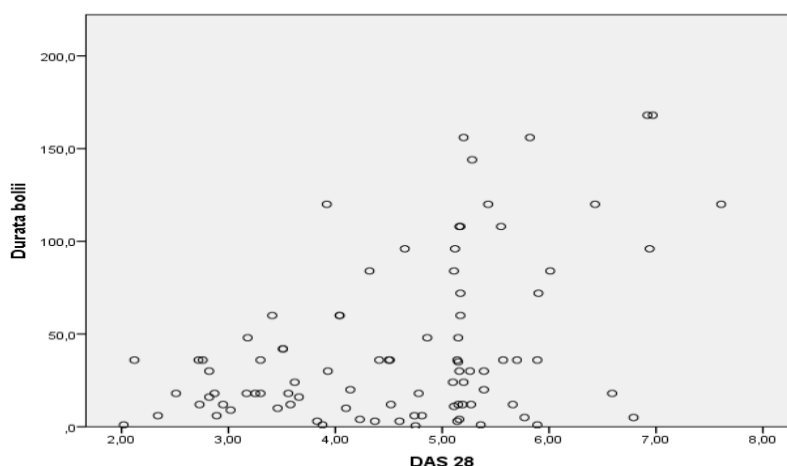


Fig. 3.6. Corelarea duratei bolii cu gradul de activitate a bolii DAS 28

Notă: DAS 28 - activitatea bolii; ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

În continuare, au fost examinați reactanții de fază acută a inflamației în funcție de activitatea bolii. Valoarea medie a VSH-ului a fost de $18,36 \pm 16,51$ mm/h (valoarea minimă a fost de 2 mm/h și cea maximă a fost de 55 mm/h) la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni și de $13,27 \pm 10,9$ mm/h (valoarea minimă fiind de 2 mm/h și cea maximă – 48 mm/h) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($F= 3,675$, unde $p < 0,05$). A fost observată o corelație pozitivă între VSH și durata bolii ($r=0,32^{**}$, $p<0,01$): cu cât durata bolii este mai mare, cu atât valoarea VSH-ului este în creștere.

Valoarea medie a proteinei C reactive la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni a fost de $30,84 \pm 54,48$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) și $18,29 \pm 43,36$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni.

3.2.2. Evaluarea sistemului osteoarticular la pacienții cu AJI în funcție de gradul de activitate a bolii

O atenție deosebită este acordată activității bolii la pacienții cu AJI, care este esențială în determinarea condițiilor de afectare a sistemului cardiovascular.

În funcție de activitatea bolii, care a fost calculată conform formulei DAS 28, copiii au fost clasificați în două loturi: lotul I a inclus copii cu activitate a bolii mai mare de 5,1, iar lotul II a inclus copii cu activitatea bolii mai mică de 5,1.

Valoarea medie a DAS 28 în lotul I a fost de $5,62 \pm 0,64$, valoarea minimă a fost de 5,10, iar valoarea maximă a fost de 7,61. Valoarea medie a DAS 28 la copiii din lotul II a constituit $3,64 \pm 0,77$ (valoarea minimă a fost de 2,02 și valoarea maximă a fost de 4,86). În lotul I au fost 42 de copii (46,7%), dintre care: fete - 27 (64,3 %) și băieți - 15 (35,7 %). În lotul II au fost 48 de copii (53,3%): fete - 30 (62,5 %) și băieți - 18 (37,5%). (Fig.3.7).

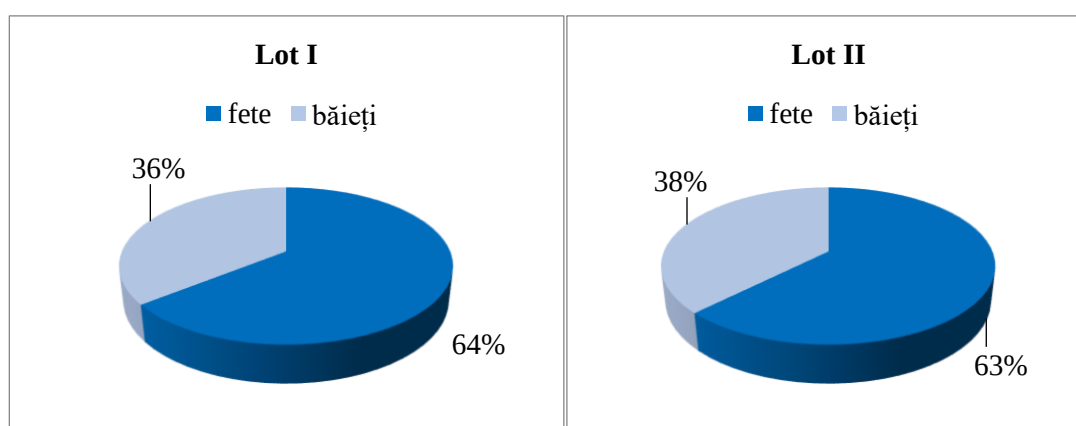


Fig. 3.7. Repartizarea copiilor după sex în funcție de activitatea bolii

Notă: Lot I – copii cu activitate înaltă a bolii; Lot II – copii cu activitate medie sau scăzută a bolii

Conform variantei evolutive a bolii, la copiii cu un grad înalt de activitate a bolii mai frecvent s-a întâlnit forma poliarticulară – 22 de copii (52,4%) comparativ cu 13 copii (27%) cu grad de activitate moderat sau scăzut a bolii, forma sistemică a fost apreciată mai frecvent la copiii cu grad înalt de activitate a bolii – 13 copii (31%) și la doar 2 copii (4,2%) cu activitate scăzută sau moderată a bolii. Forma oligoarticulară a fost notată la 7 copii (16,6%) cu grad înalt de activitate a bolii, comparativ cu 29 copii (60,4%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii și asociată entezitei a fost identificată doar la copiii cu activitate moderată sau scăzută a bolii – 4 copii (8,4%). Conform variantei evolutive a bolii, la copiii cu grad înalt de activitate a bolii s-au înregistrat diferențe statistice relevante pentru acest studiu, unde $\chi^2 = 27,548$, $gl=3$, $p < 0,001$.

Spectrul acuzelor din partea sistemului osteoarticular au fost următoarele: artralgiei au manifestat toți copiii cu activitate înaltă a bolii, 42 de copii (100%), și 47 de copii (97,9%) cu activitate scăzută sau moderată a bolii. Tumefiere articulară s-a notat la 40 de copii (95,2%) cu activitate înaltă a bolii și la 36 de copii (75%) cu activitate scăzută sau moderată a bolii ($\chi^2 = 6,609$, $gl=13$, $p < 0,001$), redoare matinală au acuzat 41 de copii (97,6%) cu activitate înaltă a bolii și 36 de copii (75%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii ($\chi^2 = 7,487$, $gl=7$, $p < 0,001$), mialgii au manifestat 26 de copii (61,9%) cu activitate înaltă a bolii și 19 copii (39,5%) cu activitate scăzută sau moderată a bolii ($\chi^2 = 4,464$, $gl=1$, $p < 0,05$), mers dificil au manifestat 15 copii (35,7%) cu grad înalt de activitate a bolii și 11 copii (23%) cu grad de activitate moderat sau scăzut a bolii, contracturi de flexie au prezentat 12 copii (28,5%) cu activitate înaltă a bolii și 2 copii (4,2%) cu activitate scăzută sau moderată a bolii, unde $\chi^2 = 10,156$, $gl=1$, $p < 0,001$ (Fig.3.8).

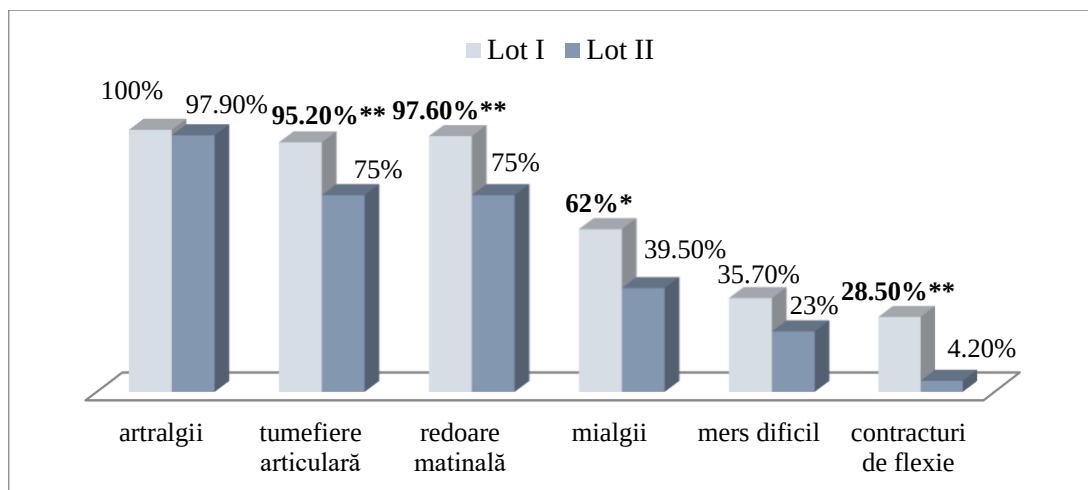


Fig. 3.8. Spectrul acuzelor din partea sistemului osteoarticular la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii

Notă: Lot I – copii cu activitate înaltă a bolii; Lot II – copii cu activitate medie sau scăzută a bolii; * - $p < 0,05$, valoare considerată semnificativă; ** - $p < 0,01$ – valoare înalt semnificativă

În urma analizei investigațiilor de laborator, valoarea medie a VSH-ului a fost de $23,52 \pm 16,09$ mm/h (valoarea minimă a fost de 2 mm/h și cea maximă a fost de 55 mm/h) la copiii cu grad înalt de activitate a bolii și de $9,75 \pm 8,32$ mm/h (valoarea minimă fiind de 2 mm/h și cea maximă – 48 mm/h) la copiii cu activitate scăzută sau moderată a bolii ($F = 26,956$, unde $p < 0,001$).

Valoarea medie a proteinei C reactive la copiii cu activitate înaltă a bolii a fost de $42,00 \pm 60,74$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) și de $9,20 \pm 29,54$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) la copiii cu activitate scăzută sau moderată a bolii ($F = 10,370$, unde $p < 0,001$).

3.2.3. Evaluarea sistemului osteoarticular la pacienții cu AJI în funcție de tipul tratamentului administrat

Din numărul total de pacienți cu AJI, 48 (53,3%) s-au aflat la tratament DMARD. Glucocorticosteroizi au administrat 33 de copii (36,7%) comparativ cu 57 de copii (63,4%) care nu au administrat glucocorticosteroizi.

Metotrexat (MTX) au primit 39 de copii (43,4%) comparativ cu 51 de copii (56,6%) care nu se aflau la tratament cu MTX.

Din numărul total de copii care au primit glucocorticosteroizi (48 de copii), au fost 24 de fete (72,7%) și 9 băieți (27,3%). În lotul pacienților care nu au primit tratament cu Gcs (33 de copii) au fost 33 de fete (58%) și 24 de băieți (42%).

Durata medie a tratamentului a fost de $69,48 \pm 50,24$ luni, valoarea minimă a fost de 3,0 luni și valoarea maximă a fost de 168, 0 de luni.

Conform variantei evolutive a bolii, forma poliarticulară s-a întâlnit la 14 copii (42,4%) care se aflau la tratament cu Gcs și la 21 de copii (36,8%) care nu se aflau la tratament cu Gcs, forma sistemică a fost mai frecventă la copiii care se aflau la tratament cu Gcs – 12 copii (36,4%) și doar la 3 copii (5,3%) care nu se aflau la tratament cu Gcs ($\chi^2=18,732$, unde $p < 0,001$). Forma oligoarticulară s-a întâlnit mai rar la copiii cu tratament cu Gcs – 6 copii (18,2%) și a fost mai frecvent întâlnită la copiii care nu se aflau la tratament cu Gcs – 30 de copii (52,6%) și forma asociată entezitei s-a întâlnit la un copil (5,3%) care se afla la tratament cu Gcs și la 3 copii din lotul care nu se aflau la tratament cu Gcs.

Incidența acuzelor osteoarticulare la aceste două loturi a fost următoarea: artralгии au acuzat 33 de copii (100%) care se aflau la tratament cu Gcs și 56 de copii (98,3%) fără tratament cu Gcs. Tume fiere articulară s-a notat la 48 de copii (84,8%), care se aflau la tratament cu Gcs și 28 de copii (84,2%), care nu au primit Gcs. Redoare matinală au acuzat 32 de copii (94%) care au primit Gcs și respectiv 46 copii (80,7%) care nu au primit Gcs. Mialgii au acuzat 21 de copii (63,6%) care au primit Gcs și 24 de copii (42,1%) care nu au administrat Gcs ($\chi^2 = 3,876$, $gl = 1$, unde $p < 0,001$); mers dificil au manifestat 10 copii (30,3%) care se aflau la tratament cu Gcs și 16 copii (28%) care nu au primit Gcs; contracturi de flexie s-au notat la 8 copii (24,2%) care au administrat Gcs și la 6 copii (10,5%) care nu au administrat Gcs (Fig.3.9).

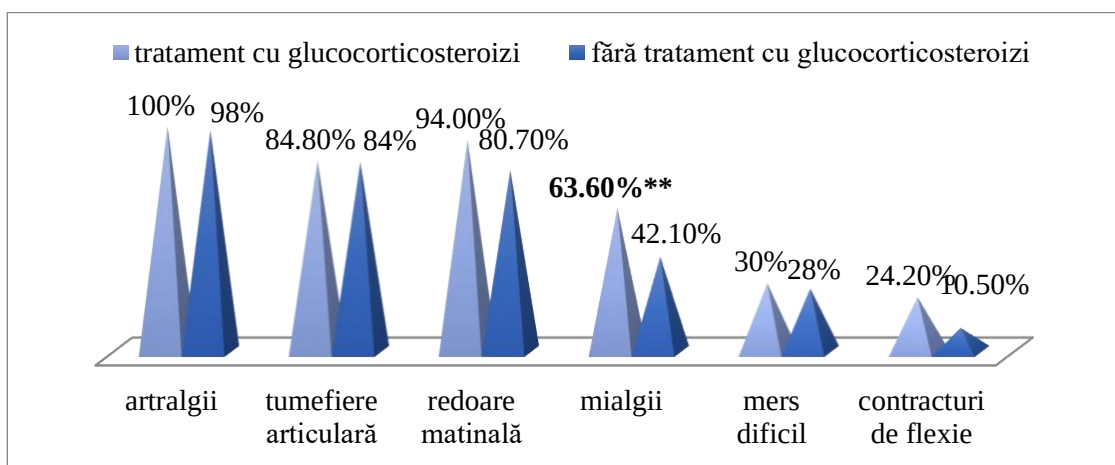


Fig. 3.9. Spectrul acuzelor din partea sistemului osteoarticular în funcție de tratamentul cu glucocorticoesteroizi la pacienții cu AJI

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

Conform gradului de activitate a bolii, copiii care se aflau la tratament cu Gcs au avut valoarea medie a DAS 28 de $5,14 \pm 1,24$ (valoarea minimă – 2,12, valoarea maximă – 7,61), comparativ cu $4,23 \pm 1,08$ (valoarea minimă – 2,02, valoarea maximă – 6,79) la copiii care nu se aflau la tratament cu Gcs ($F = 13,100$, unde $p < 0,001$).

Copiii care se aflau la tratament cu Gcs au notat un indice DAS 28 mai mare de 5,1 în 24 cazuri (72,7%) comparativ cu 18 cazuri (31,5%) copii, care nu se aflau la tratament cu Gcs, unde $\chi^2=14,218$, $gl = 1$, unde $p < 0,001$ (Fig. 3.10).

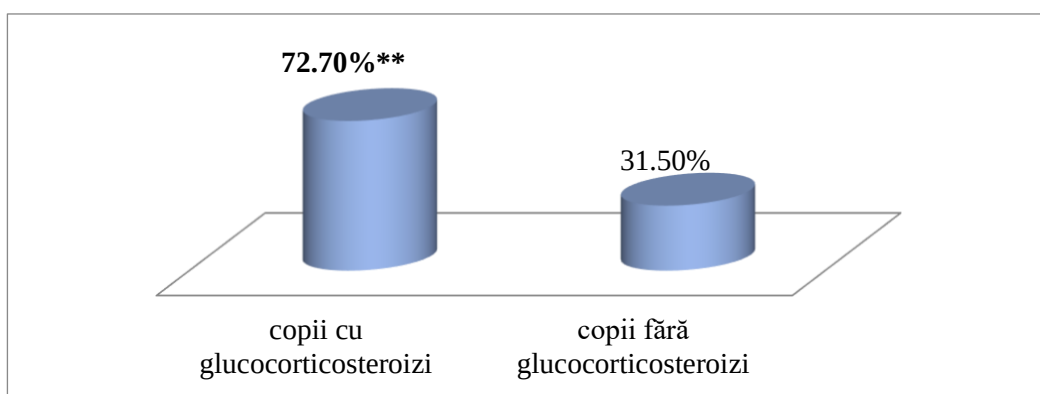


Fig. 3.10. Activitatea bolii la copiii cu AJI în funcție de tratamentul cu glucocorticoستيروizi

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

În urma analizei reactanților de fază acută ai inflamației, s-au notat următoarele valori medii: valoarea medie a VSH-ului a fost de $22,67 \pm 16,58$ mm/h (valoarea minimă a fost de 3 mm/h și cea maximă a fost de 55 mm/h) la copiii din lotul I. La copiii din lotul II, valoarea medie a VSH-ului a fost de $12,42 \pm 11,28$ mm/h, valoarea minimă fiind de 2 mm/h și cea maximă – 52 mm/h ($F = 12,120$, unde $p < 0,001$).

Valoarea medie a proteinei C reactive la copiii din lotul I a fost de $43,94 \pm 59,5$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) și de $13,56 \pm 38,97$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) în lotul II ($F = 8,070$, unde $p < 0,005$).

Din numărul total de subiecți, 39 de copii (43,4%) au primit tratament cu MTX (lotul I) și 51 de copii (56,6%) nu au primit tratament cu MTX (lotul II).

În lotul I au fost 28 de fete (71,8%) și 11 băieți (28,2%), iar în lotul II au fost 29 de fete (56,8%) și 22 de băieți (43,2%). Diferențe majore după apartenența de sex între aceste două loturi nu s-au depistat.

Durata medie a tratamentului cu MTX a fost de $56,56 \pm 49,39$ luni, valoarea minimă a fost de 3 luni și valoarea maximă a fost de 168 de luni.

Au fost înregistrate diferențe statistice între formele evolutive ale AJI în funcție de tratamentul cu MTX. Astfel, forma poliarticulară s-a întâlnit la 17 copii (43,6%) din lotul I și la 18 copii (35,3%) din lotul II, forma sistemică a fost înregistrată la 11 copii (28,2%) din lotul I și la 4 copii (7,8 %) din lotul II, forma oligoarticulară s-a notat la 11 copii (28,2%) din lotul I și 25 de copii (49,1%) din lotul II. Cea asociată entezitei nu a fost notată la niciun copil din lotul I, dar a fost depistată la 4 copii (7,8%) din lotul II.

Incidența acuzelor din partea sistemului osteoarticular la aceste loturi de copii a fost următoarea: artralгии au acuzat 39 de copii (100%) din lotul I și 50 de copii (98%) din lotul II, tumefiere articulară au manifestat 34 de copii (87,2%) din lotul I și 42 de copii (82,3%) din lotul II; redoare matinală au acuzat 36 copii (92,3%) din lotul I și 41 copii (80,4%) din lotul II; mialгии s-au notat la 25 de copii (64,1%) din lotul I și la 20 de copii (39,2%) din lotul II ($\chi^2=5,475$, gl=1, $p<0,01$); mers dificil au manifestat 13 copii (33,3%) din lotul I și 13 copii (25,5%) din lotul II; contracturi de flexie s-au notat la 9 copii (23,07%) din lotul I și la 5 copii (9,8%) din lotul II. Diferențe statistice majore s-au observat doar în cazul mialგიilor, unde $\chi^2=5,475$, gl=1, $p<0,01$ (Fig.3.11).

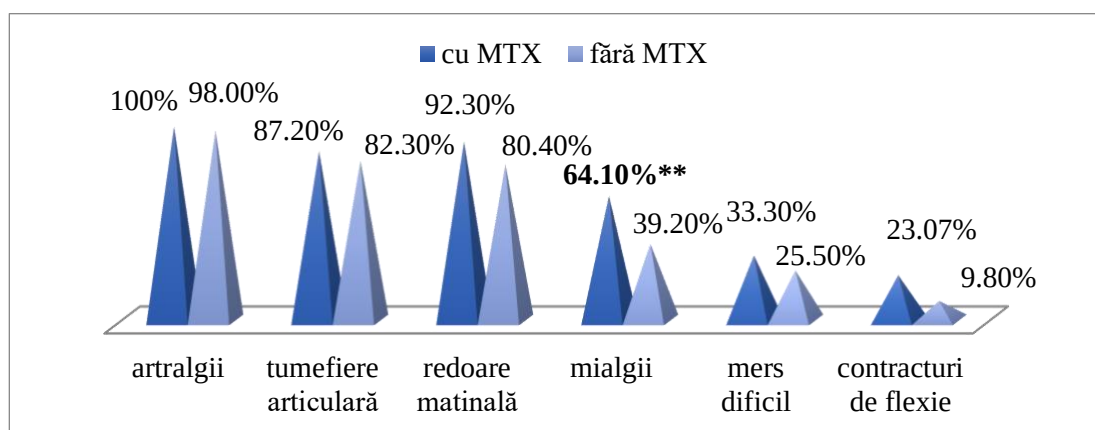


Fig. 3.11. Spectrul acuzelor din partea sistemului osteoarticular în dependență de tratamentul cu MTX la pacienții cu AJI

*Notă: MTX –metotrexat; ** - $p<0,01$, valoare considerată înalt semnificativă*

Conform gradului de activitate a bolii, copiii care se aflau la tratament cu MTX au avut valoarea medie a DAS 28 de $5,03 \pm 1,21$ (valoarea minimă – 2,34 și valoarea maximă – 7,61), comparativ cu $4,21 \pm 1,11$ la copiii care nu se aflau la tratament cu MTX (valoarea minimă – 2,02, valoarea maximă – 6,79), unde $F = 11,258$, $p<0,01$.

Activitate înaltă a bolii (DAS 28>5,1) au manifestat 25 de copii (64,1%) care se aflau la tratament cu MTX și 17 copii (33,3%) care nu au primit MTX, unde $\chi^2=8,407$, gl=1, $p<0,005$ (Fig. 3.12).

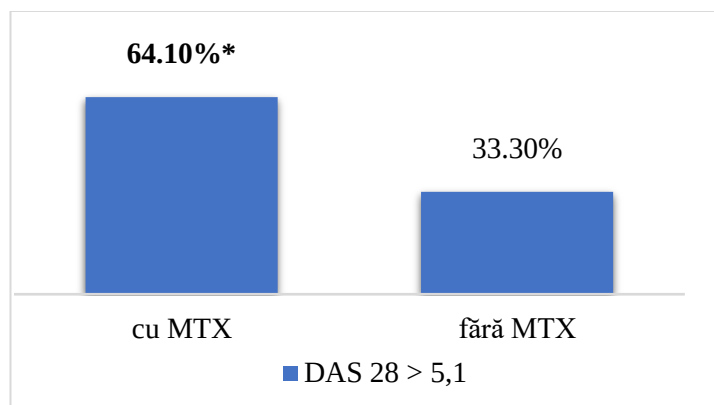


Fig. 3.12. Activitatea bolii la copiii cu AJI în funcție de tratamentul cu MTX

Notă: DAS 28 > 5,1 – activitate înaltă a bolii, cu MTX – copii care se aflau la tratament cu metotrexat; fără MTX – copii care nu se aflau la tratament cu metotrexat; * - $p<0,05$, valoare considerată semnificativă.

În urma analizei reactanților de fază acută ai inflamației, valoarea medie a VSH-ului a fost de $20,56 \pm 16,46$ mm/h (valoarea minimă a fost de 3 mm/h și cea maximă a fost de 55 mm/h) la copiii din lotul I și de $12,82 \pm 11,39$ mm/h (valoarea minimă fiind de 2 mm/h și cea maximă – 48 mm/h) la copiii din lotul II ($F= 6,936$, unde $p < 0,01$).

Valoarea medie a proteinei C reactive la copiii din lotul I a fost de $37,11 \pm 55,77$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) și de $14,55 \pm 41,52$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) la copiii din lotul II ($F=4,562$, $p<0,05$).

3.3. Afectarea sistemului cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică

Evaluarea afectării sistemului cardiovascular a inclus particularitățile clinice, imagistice funcționale, hemodinamice, vegetative, IMC, lipidograma (colesterol total, trigliceride), homocisteina. Toate aceste variabile au fost analizate în funcție de durata maladiei, gradul de activitate a bolii și tipul tratamentului administrat.

Analiza structurii acuzelor din partea sistemului cardiovascular a notat cel 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 - 1 copil (1,1%). Durerile precordiale au fost înregistrate mai frecvent la pacienții cu AJI în comparație cu lotul martor (37,8% vs. 8,8%; χ^2

=26,500, gl = 1, unde $p < 0,001$). Fatigabilitate au acuzat mai frecvent 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 mai frecvent au menționat palpitații cardiace (48,9 % vs. 12%), $\chi^2 = 35,761$, gl=1, unde $p < 0,001$ (Fig. 3.13).

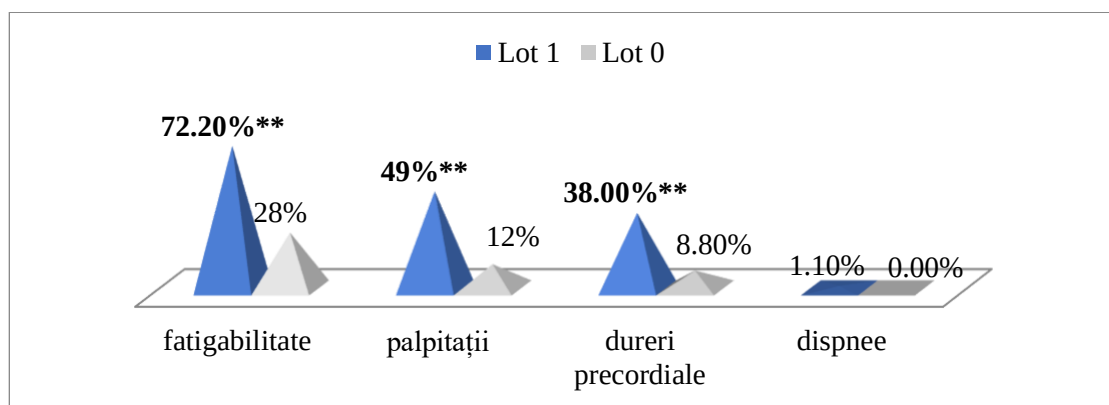


Fig. 3.13. Spectrul acuzelor din partea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI

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

Istoricul familial de BCV a fost notat la 15 copii (16,7%), sedentarismul s-a notat la 4 copii (4,4%). Nu au fost notate diferențe semnificative pentru prezența sedentarismului și istoricului familial de BCV în loturile examinate ($p > 0,05$).

În funcție de durata bolii s-au notat următoarele acuze din partea sistemului cardiovascular: fatigabilitate au acuzat 38 de copii (83%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni comparativ cu 27 de copii (61%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($\chi^2 = 5,060$, gl=1, unde $p < 0,01$); palpitații cardiace au semnalat 28 de copii (61%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și 16 copii (36%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni (unde $\chi^2 = 5,405$, gl=1, unde $p < 0,01$); cardialgii au manifestat 23 de copii (50%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și 11 copii (25%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($\chi^2 = 5,980$, gl=1, unde $p < 0,01$); istoric familial de BCV s-a notat la 12 copii (26%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 3 copii (6,8%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; sedentarismul a fost menționat la 3 copii (6,5%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la un copil (2,3%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni (Fig. 3.14).

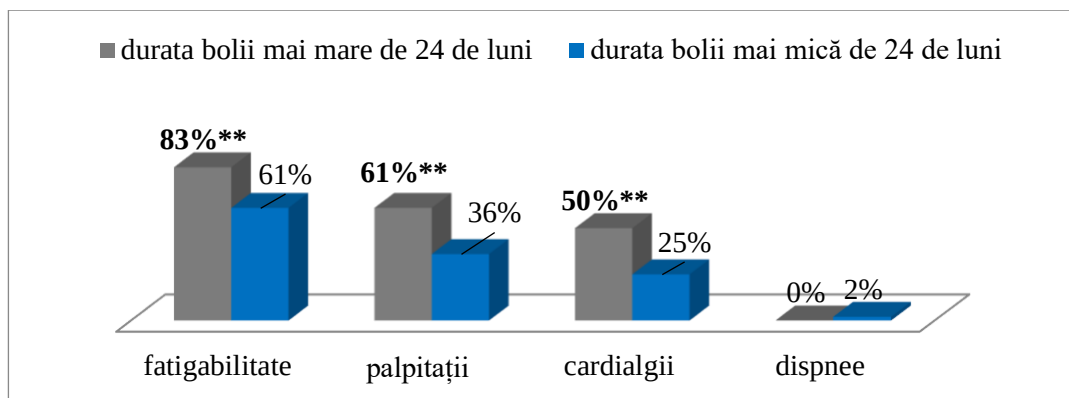


Fig.3.14. Manifestările clinice din partea sistemului cardiovascular în funcție de durata bolii

*Notă: ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă*

În funcție de gradul de activitate a bolii au fost înregistrate următoarele acuze privind sistemul cardiovascular: fatigabilitate au manifestat 33 de copii (78,6%) cu activitate înaltă a bolii și 32 de copii (66,7%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii; palpitații cardiace s-au notat la 27 de copii (64,3%) cu activitate înaltă a bolii comparativ cu 17 copii (35,4%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii ($\chi^2 = 7,471$, $gl=1$, unde $p < 0,05$); cardialgii au acuzat 23 de copii (54,7%) cu activitate înaltă a bolii și 11 copii (23%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii ($\chi^2 = 9,664$, $gl=1$, unde $p < 0,001$); istoric familial de BCV a fost menționat la 10 copii (23,8%) cu activitate înaltă a bolii și la 5 copii (10,4%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii; sedentarismul s-a notat la 3 copii (7,1%) cu activitate înaltă a bolii și la 1 copil (2%) cu activitate moderată sau scăzută a bolii și dispnee au prezentat doar 2,4% copii (1 copil) cu activitate înaltă a bolii și la niciun copil cu activitate moderată sau scăzută a bolii (Fig.3.15).

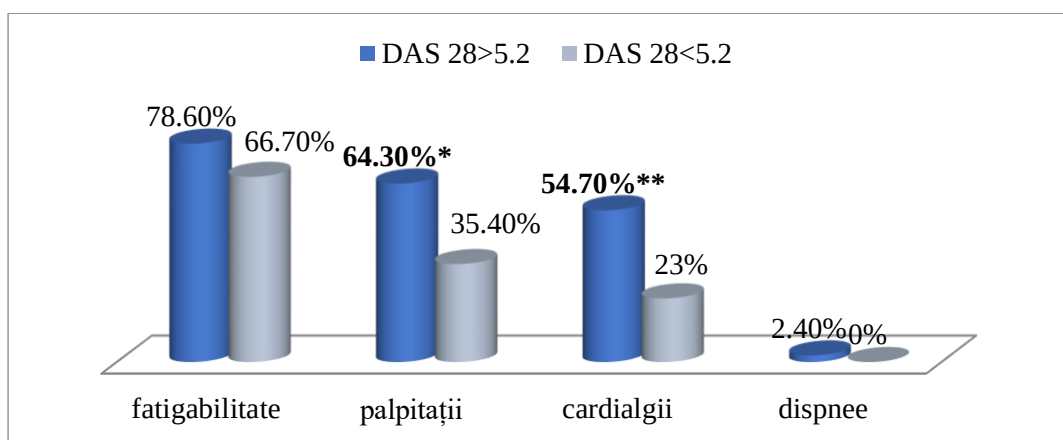


Fig. 3.15. Spectrul acuzelor din partea sistemului cardiovascular în funcție de activitatea bolii

Notă: Lot I – copii cu activitate înaltă a bolii; Lot II – copii cu activitate medie sau scăzută a bolii; istoric BCV – istoric de boală cardiovasculară; * - $p < 0,05$, valoare semnificativă; ** - $p < 0,001$ valoare înalt semnificativă

Manifestări clinice din partea sistemului cardiovascular au fost apreciate și în funcție de tratamentul administrat. Pacienții care se aflau la tratament cu Gcs, cel mai frecvent au acuzat fatigabilitate - 28 de copii (84,9%), comparativ cu 37 de copii (65%) care nu se aflau la tratament cu Gcs ($\chi^2 = 4,141$, $gl=1$, unde $p < 0,05$); cardialgii au manifestat 17 copii (51,5%) care au primit tratament cu Gcs și 17 copii (29,8%) care nu au primit tratament cu Gcs ($\chi^2 - 4,183$, $gl=1$, unde $p < 0,05$); palpitații cardiace s-au notat la 6 copii (18,2%) care se aflau la tratament cu Gcs, comparativ cu 3 copii (5,3%) care nu se aflau la tratament cu Gcs (unde $\chi^2 - 3,876$, $gl=1$, unde $p < 0,05$); istoric familial de BCV a fost menționat la 9 copii (27,3%) care se aflau la tratament cu Gcs și la 6 copii (10,5%) care nu se aflau la tratament cu Gcs ($\chi^2 - 4,220$, $gl=1$, unde $p < 0,05$); sedentarismul s-a notat la 3 copii (9 %) care se aflau la tratament cu Gcs și la doar 1 copil (1,75%) din lotul care nu se aflau la tratament cu Gcs (Fig. 3.16).

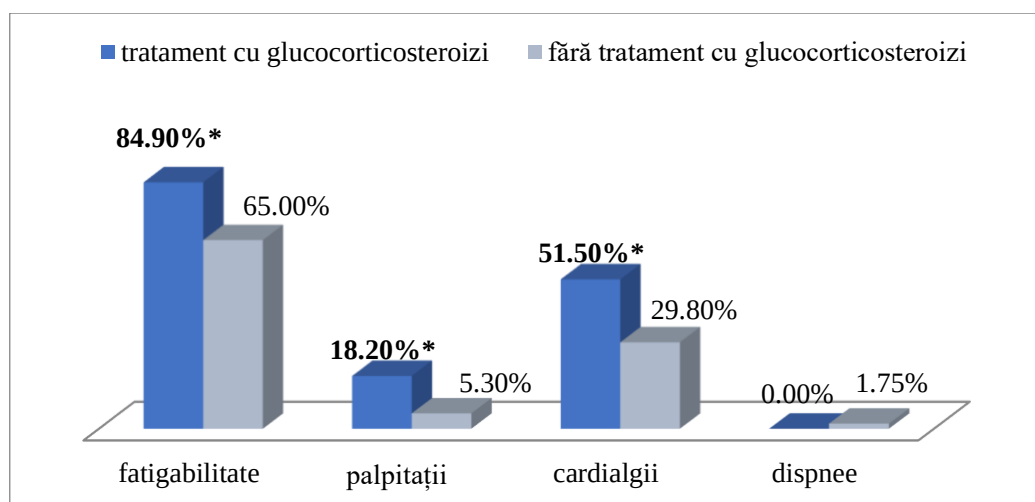


Fig.3.16. Manifestările clinice din partea sistemului cardiovascular în funcție de tratamentul cu glucocorticosteroizi

Notă: BCV- boală cardiovasculară; * - $p < 0,05$ – valoare considerată semnificativă

În funcție de tratamentul cu MTX, în spectrul acuzelor din partea sistemului cardiovascular s-au notat: fatigabilitate la 31 de copii (79,5%) care au primit MTX și la 34 de copii (66,7%) care nu au primit MTX; palpitații la 24 de copii (61,5%) care au primit MTX și 20 de copii (39,2%) care nu au primit MTX (unde $\chi^2 - 4,407$, $gl=1$, unde $p < 0,05$); cardialgii au manifestat 18 copii (46,2%) care au primit MTX comparativ cu 16 copii (31,4%) care nu au primit MTX; istoric

familial de BCV a fost menționat la 10 copii (25,6%) care au primit MTX comparativ cu 5 copii (9,8%) care nu au primit MTX (unde χ^2 - 3,991, gl=1, unde $p < 0,05$); sedentarismul s-a notat la 3 copii (7,7%) care au primit MTX și la 1 copil (2%) care nu se afla la tratament cu MTX (Fig. 3.17).

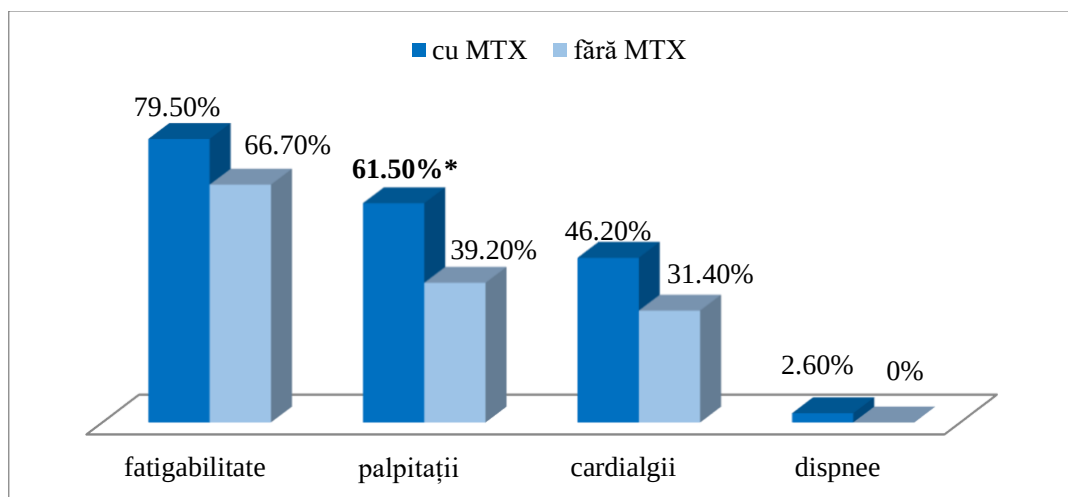


Fig.3.17. Manifestările clinice din partea sistemului cardiovascular în dependență de tratamentul cu MTX

Notă: cu MTX – pacienți care se aflau la tratament cu metotrexat; fără MTX – pacienți care nu se aflau la tratament cu metotrexat; BCV – boală cardiovasculară; * - $p < 0,05$, valoare considerată semnificativă

În concluzie, cele mai frecvente acuze privind sistemul cardiovascular la copiii cu AJI au fost fatigabilitatea, palpitațiile cardiace și cardialgiile. Au fost observate diferențe statistice 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 IMC, media 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% copii cu AJI și la 18% copii din lotul martor (Tab.3.2). Diferențe statistice semnificative între IMC la copiii cu AJI și lotul martor nu s-au determinat ($p > 0,05$).

Tab. 3.2. Indicii antropometrici la copiii incluși în studiu

Indicii	Lot 1 (n=90)		Lot 0 (n=125)	
	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale (Vmin.-Vmax.)	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale (Vmin.-Vmax.)
IMC	18,10 $\pm$ 3,45	12,1 – 27,7	18,33 $\pm$ 1,45	16,0-26,3
Talia(cm)	136,94 $\pm$ 27,4	0,87-182	140,2 $\pm$ 17,4	0,93-179
Greutatea (kg)	36,08 $\pm$ 16,27	9-79	43,2 $\pm$ 23,7	14-76

Notă: Valorile sunt prezentate ca medie $\pm$ deviație standart pentru datele numerice; IMC – Indicele Masei Corporale, L 1- copii cu artrită juvenilă, L0 - copii din lotul martor, n = numărul de copii

Luând în considerație vârsta pacienților, pentru evaluarea dezvoltării fizice (greutate/talie) au fost folosite tabelele percentilice cu intervalele respective. Evaluarea IMC și a tabelelor percentilice pentru greutate (kg) și talie (cm) au fost evaluate de asemenea în funcție de durata bolii, activitatea bolii și tratamentul administrat.

Astfel, valoarea medie a IMC la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni a fost de 18,19 $\pm$ 0,47 (valoarea minimă a fost - 12,1 și valoarea maximă a fost – 27,0) și de 18,01 $\pm$ 0,56 (valoarea minimă a fost -12,1 și valoarea maxim – 27,7) la copiii cu o durată a bolii mai mică de 24 de luni. Diferențe semnificative statistic între aceste două grupuri de subiecți nu au fost ($p>0,05$).

În urma analizei masei corporale conform tabelor percentilice, la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni s-a notat o greutate mai mică de percentila 10 la 14 copii (30,4%) comparativ cu 7 copii (16%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni și doar la 4 copii (8,6%) s-a notat o greutate egală sau mai mare de percentila 97 în rândul copiilor cu o durată a bolii mai mare de 24 de luni și la 4 copii (9 %) cu o durată a bolii mai mică de 24 de luni.

Diferențe semnificative statistice ale masei corporale între copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni și cei cu durata bolii mai mică de 24 de luni nu s-au determinat ($p>0,05$).

În urma analizei valorilor taliei conform tabelor percentilice în funcție de durata bolii s-au evidențiat următoarele rezultate: valori ale taliei mai jos sau egale cu percentila 10 s-au notat la 17 copii (37%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 5 copii (11,3%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni. Valori ale taliei încadrate mai sus sau egal cu percentila 97 a fost notată la 3 copii (6,5 %) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 4 copii (9%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni.

În concluzie, diferențe statistice semnificative ale valorilor IMC, ale taliei și ale masei corporale în funcție de durata bolii la copiii cu AJI nu s-au notat ($p>0,05$).

Acești parametri au fost analizați și în funcție de activitate bolii, divizându-se de asemenea două loturi de pacienți. Valoarea medie a IMC la copiii cu activitate înaltă a bolii a fost de $17,9\pm0,51$ și de $18,28\pm0,52$ la copiii cu activitate mai mică a bolii. Diferențe statistice semnificative nu au fost determinate ($p>0,05$).

Conform tabelelor percentilice, greutatea egală sau mai mică de percentila 10 a fost notată la 16 copii (38 %) cu activitate înaltă a bolii și la 5 copii (10,4 %) cu activitate moderată sau scăzută a bolii, unde $\chi^2 = 21,830$, $gl=1$, $p<0,005$ (Fig. 3.18).

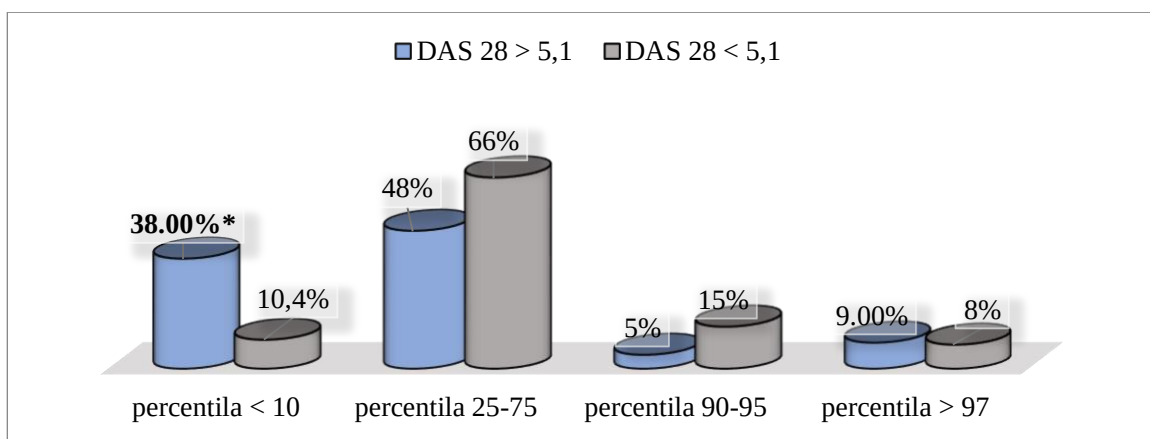


Fig. 3.18. Aprecierea masei corporale conform tabelelor percentilice în funcție de activitatea bolii

Notă: DAS 28 > 5,1 – activitate înaltă a bolii; DAS 28 < 5,1 – activitate moderată sau scăzută a bolii; * - $p<0,005$, valoare considerată semnificativă

Rezultate similare au fost determinate și în urma analizei taliei la copiii cu AJI. Astfel, talie mai mică sau egală de percentila 10 a fost notată la 18 copii (42,2%) cu activitate înaltă a bolii și la 4 copii (8%) cu activitate joasă sau medie a bolii ($\chi^2 = 0,764$, $gl=4$, $p<0,001$).

Diferențe cu valoare statistică relevantă în celelalte coridoare percentilice nu s-au înregistrat (Fig. 3.19).

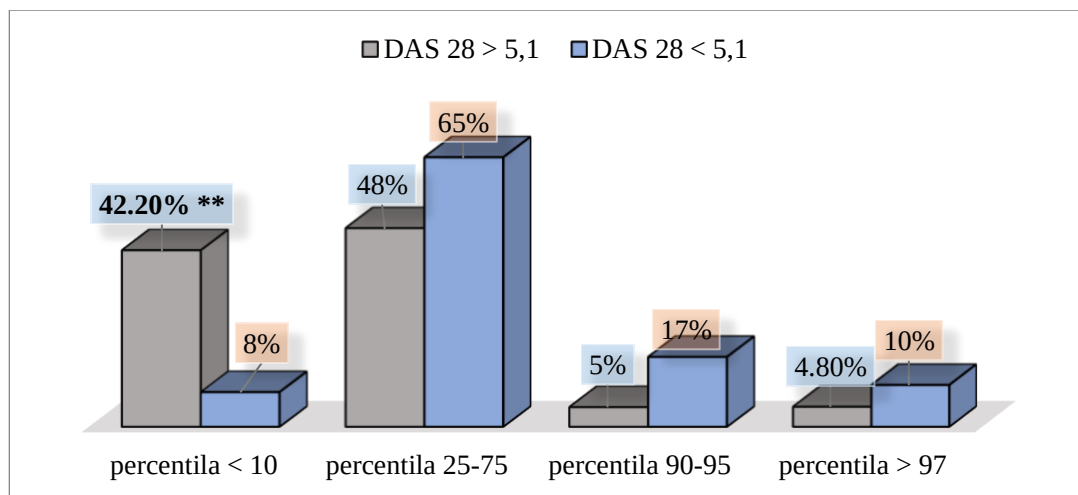


Fig. 3.19. Aprecierea taliei conform tabelelor percentilice în funcție de activitatea bolii

*Notă: DAS 28 > 5,1 – activitate înaltă a bolii; DAS 28 < 5,1 – activitate moderată sau scăzută a bolii; ** - $p < 0,001$, valoare considerată înalt semnificativă*

În urma acestei analize, putem concluziona că acei copii cu o activitate a bolii înaltă prezintă un deficit ponderal și statural mult mai frecvent decât copiii cu activitate moderată sau scăzută a bolii.

În funcție de tratamentul cu Gcs, valoarea medie a IMC a fost de $17,56 \pm 3,37$ la copiii care se aflau la tratament cu Gcs (valoarea minimă a fost - 12,1 și valoarea maximă a fost - 27,7) și de $18,41 \pm 3,48$ (valoarea minimă a fost -12,1 și valoarea maximă - 27,0) la copiii care nu se aflau la tratament cu Gcs. Diferențe statistice semnificative între aceste loturi de subiecți nu au fost notate ($p > 0,05$).

De asemenea, greutatea egală sau mai mică de percentila 10 s-a notat la 15 copii (45,4%) care primeau Gcs și la 6 copii (10,5%) care nu primeau Gcs. Greutatea mai mare sau egală de percentila 95 a fost notată doar la 3 copii (9,1%) care se aflau la tratament cu Gcs și la 5 copii (8,8%) care nu se aflau la tratament cu Gcs. Diferențe statistice majore nu s-au notat în această categorie de pacienți ($p > 0,05$).

Diferențe statistice semnificative au fost observate în urma analizei valorilor taliei la copiii cu AJI care se aflau la tratament cu Gcs. Astfel, talie mai mică sau egală cu percentila 10 a fost notată în 45,4% cazuri la pacienții care se aflau la tratament cu Gcs comparativ cu 12,3% copii care nu se aflau la tratament cu Gcs ($\chi^2 = 15,461$, $gl = 6$, $p < 0,01$). Talia încadrată mai sus sau egal de percentila 97 s-a notat în 6,1% cazuri la copiii care se aflau la tratament cu Gcs și în 8,7% cazuri la copiii care nu se aflau la tratament cu Gcs (Fig. 3.20).

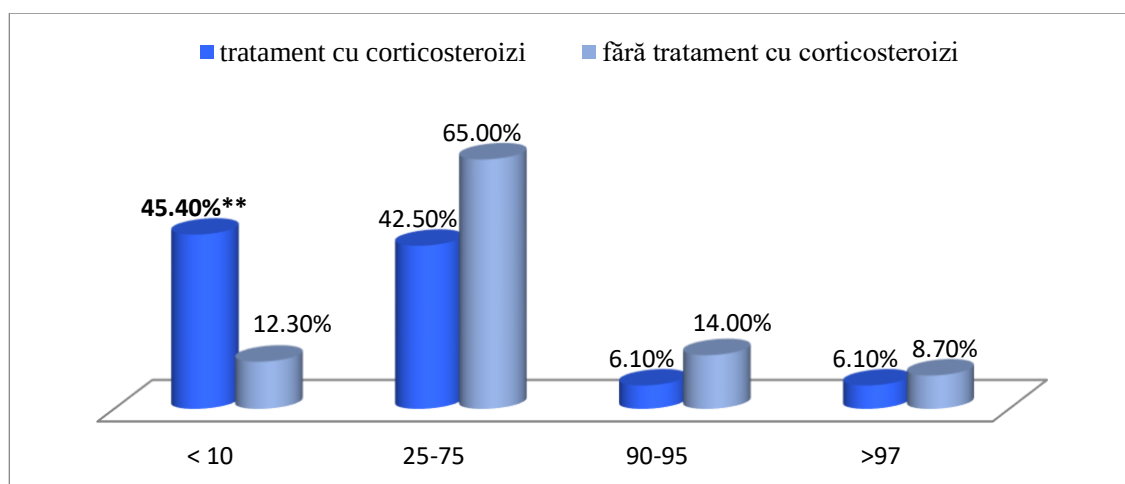


Fig. 3.20. Aprecierea taliei conform tabelor percentilice la copii cu AJI în funcție de tratamentul cu corticosteroizi

*Notă: ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă*

În concluzie, pacienții care se află la tratament cu Gcs prezintă un deficit statural mult mai frecvent decât pacienții care nu primesc Gcs.

Acești indici au fost analizați de asemenea și în funcție de tratamentul cu MTX. Valoarea medie a IMC în grupul copiilor care au primit MTX a fost de $17,91 \pm 3,39$ (valoarea minimă a fost - 12,1 și valoarea maximă a fost - 27,7) și de $18,24 \pm 3,52$ (valoarea minimă a fost - 12,1 și valoarea maximă - 27,0) la pacienții care nu au primit MTX. Diferențe statistice semnificative între aceste loturi de subiecți nu s-au notat ($p > 0,05$).

În urma analizei greutatei corporale conform tabelor percentilice, o greutate mai mică sau egală cu percentila 10 s-a notat la 14 copii (35,9%) care au primit MTX și la 7 copii (13,7%) care nu au primit tratament cu MTX. De asemenea, o greutate mai mare sau egală cu percentila 97 a fost notată doar la 2 copii (5,1%) care au primit MTX și la 6 copii (11,8%) care nu au primit MTX. Diferențe statistice semnificative ale greutății corporale în funcție de tratamentul cu MTX nu s-au depistat ($p > 0,05$).

Studierea parametrilor taliei în funcție de tratamentul cu MTX, conform tabelor percentilice a evidențiat următoarele rezultate: talia mai jos sau egală cu percentila 10 a fost notată la 14 copii (35,9 %) care se aflau la tratament cu MTX și la 8 copii (15,7%) care nu se aflau la tratament cu MTX. Și respectiv, talia încadrată mai sus sau egal cu percentila 97 a fost notată doar la 2 copii (5,1 %) care se aflau la tratament cu MTX și la 5 copii (9,8%) care nu au primit MTX. La acești pacienți nu au fost observate diferențe statistice semnificative.

În urma analizei IMC, greutății și taliei, conform tabelor percentilice, s-au notat diferențe statistice semnificative în funcție de gradul de activitate a 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 cei 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 deficit statural (45.4% vs. 12.3%) în comparație cu pacienții care nu se aflau la tratament cu Gcs.

Evaluarea indicilor hemodinamici s-a efectuat în comparație cu lotul martor, analiza stabilind diferențe statistice semnificative între valorile medii ale TAs, TAd și FCC pentru ambele loturi.

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 3.3. sunt prezentate valorile medii ale TAs, TAd și FCC pentru pacienții cu AJI și copiii din lotul martor.

Tab. 3.3. 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	< 0,05*
TAd, mmHg	$79,86 \pm 0,65$	60-86	$63,21 \pm 0,79$	50-90	266,687	< 0,001**
FCC, băt./min.	$86,12 \pm 1,67$	56-140	$83,18 \pm 0,53$	66-96	3,693	< 0,05*

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 acestor indici hemodinamici la fiecare examinare a pacienților cu AJI.

Indicii hemodinamici au fost de asemenea evaluați și în funcție de durata bolii, activitatea bolii și tratamentul administrat.

În funcție de durata bolii, valoarea medie a TAs a fost de $104,35 \pm 1,60$ mmHg (valoarea minimă a fost de 85 mmHg și valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni și de $103,07 \pm 1,97$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și respectiv valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni. Astfel, nu s-au notat diferențe statistic semnificative ale valorilor TAs în funcție de durata bolii ($p > 0,05$).

Valoarea medie a TAd la pacienții cu durata bolii mai mare de 24 de luni a fost de $64,04 \pm 0,93$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 90 mmHg) și de $62,34 \pm 1,29$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 80 mmHg) la pacienții cu durata bolii mai mică de 24 de luni. Nu s-au notat diferențe statistic semnificative ale TAd în funcție de durata bolii ($p > 0,05$).

În funcție de durata bolii a fost determinată și FCC, unde, valoarea medie a FCC la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni a fost de $84,22 \pm 2,19$ băt./min. (valoarea minimă a fost de 56 băt./min. și valoarea maximă a fost de 120 băt./min) și de $88,11 \pm 2,53$ băt./min. (valoarea minimă a fost de 56 băt./min. și valoarea maximă – 140 băt./min) la copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni. În funcție de durata bolii, la fel nu s-au notat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$).

Valorile indicilor hemodinamici au fost determinați și în funcție de activitatea bolii. Prin urmare, în funcție de activitatea bolii, valoarea medie a TAs a fost de $104,60 \pm 11,31$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la copiii cu activitate înaltă a bolii și de $102,96 \pm 12,60$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și respectiv valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la copiii cu activitate moderată sau scăzută a bolii. Valoarea medie a TAd la copiii cu activitate înaltă a bolii a fost de $64,50 \pm 8,09$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 90 mmHg) și de $62,08 \pm 6,82$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 80 mmHg) la copiii cu activitate moderată sau scăzută a bolii. Nu s-au determinat diferențe statistic semnificative ale TAs și TAd în funcție de activitatea bolii ($p > 0,05$).

Valoarea medie a FCC în funcție de activitatea bolii a fost de $91,36 \pm 14,09$ băt./min. (valoarea minimă a fost de 70 băt./min. și valoarea maximă a fost de 140 băt./min) la copiii cu activitate înaltă a bolii și de $81,54 \pm 16,08$ băt./min. (valoarea minimă a fost de 56 băt./min. și valoarea maximă – 130 băt./min) la copiii cu activitate moderată sau scăzută a bolii ($F = 9,355$, unde $p < 0,005$).

În urma analizei valorilor FCC și gradului de activitate a bolii, ne-am propus corelarea acestor parametri. Prin urmare, a fost observată corelația direct pozitivă între activitatea bolii (DAS 28) și valorile FCC, respectiv, o dată cu creșterea activității bolii, crește și valoarea FCC ($r = 0,30^{**}$, $p < 0,01$). Pentru TAs și TAd nu s-au notat corelații pozitive ($p > 0,05$).

De asemenea, a fost notată și corelația direct pozitivă între valorile FCC și VSH (care sugerează activitatea înaltă a bolii), astfel, valorile FCC cresc o dată cu creșterea VSH-ului la pacienții cu AJI ($r=0,39^{**}$, $p<0,01$).

În concluzie, pacienții cu activitate înaltă a bolii prezintă valori mai crescute ale FCC comparativ cu pacienții cu activitate moderată sau scăzută a bolii. În același timp, odată cu creșterea activității bolii, crește și valoarea FCC. Nu au fost notate diferențe statistic semnificative pentru valorile TAs și TAd.

Parametrii hemodinamici au fost analizați și în funcție de tratamentul cu Gcs. Valoarea medie a TAs la pacienții care au administrat Gcs a fost de $103,18 \pm 10,65$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și valoarea maximă a fost de 124 mmHg) și de $104,04 \pm 12,76$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și respectiv valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la copiii care nu au administrat Gcs. Valoarea medie a TAd a fost de $63,3 \pm 6,6$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 75 mmHg) la copiii care au primit Gcs și de $63,1 \pm 8,0$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 90 mmHg) la copiii care nu au primit Gcs. Nu au fost notate diferențe statistic semnificative ale valorilor TAs și TAd în funcție de tratamentul cu Gcs ($p>0.05$).

Valoarea medie a FCC la copiii care au administrat Gcs a fost de $87,52 \pm 12,5$ băț./min. (valoarea minimă a fost de 68 băț./min. și valoarea maximă a fost de 120 băț./min.) și de $85,32 \pm 17,5$ băț./min. (valoarea minimă a fost de 56 băț./min. și valoarea maximă – 140 băț./min.) la copiii care nu au administrat Gcs. Diferențe statistic semnificative nu au fost observate între valorile FCC și tratamentul cu Gcs ($p>0.05$).

În funcție de tratamentul cu MTX, valoarea medie a TAs la pacienții care au administrat MTX a fost de $104,23 \pm 11,99$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și valoarea maximă a fost de 130 mmHg) și de $103,33 \pm 12,06$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și respectiv valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la pacienții care nu au administrat MTX. Valoarea medie a TAd la pacienții care au primit MTX a fost de $64,26 \pm 7,93$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 90 mmHg) și de $62,41 \pm 7,13$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 90 mmHg) la pacienții care nu au primit MTX.

Valoarea medie a FCC la copiii care au administrat MTX a fost de $85,87 \pm 13,23$ băț./min. (valoarea minimă a fost de 60 băț./min. și valoarea maximă a fost de 120 băț./min.) și de $86,31 \pm 17,7$ băț./min. (valoarea minimă a fost de 56 băț./min. și valoarea maximă – 140 băț./min.) la copiii care nu au administrat MTX.

Diferențe statistic semnificative nu au fost notate între indicii hemodinamici (TAs, TAd și FCC) și tratamentul cu MTX ($p>0.05$).

În urma studierii indicilor hemodinamici 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 statistic ($p > 0,05$).

3.3.1. Modificările profilului lipidic în artrita juvenilă idiopatică

Dislipidemia este unul dintre factorii de risc cardiovascular studiați în AJI. Lipidograma a inclus colesterolul total (CT) și trigliceridele (TG), care au fost efectuate 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. Valoarea medie a CT la copiii cu AJI a fost de $5,3 \pm 0,11$ mmol/l (diapazonul fiind cuprins între 3,20 mmol/l și 7,9 mmol/l) comparativ cu valoarea medie din lotul martor de $4,7 \pm 0,05$ mmol/l (diapazonul a fost cuprins între 3,47 mmol/l și 6,10 mmol/l) [$F = 28,286$, unde $p < 0,001$]. Nu au fost notate diferențe semnificative statistic ale valorilor TG în aceste loturi de copii. Astfel, valoarea medie a TG la copiii cu AJI a fost de $1,38 \pm 0,05$ mmol/l, valoarea minimă – 0,57 mmol/l și valoarea maximă – 3,97 mmol/l. La copiii din lotul martor valoarea medie a TG a fost de $1,41 \pm 0,02$ mmol/l, valoarea minimă – 0,75 mmol/l și valoarea maximă 2,15 mmol/l (Tab. 3.4).

Tab. 3.4. Indicatorii lipidogramei la copiii cu AJI

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

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

De menționat că valori crescute ale CT au fost înregistrate mai frecvent la copiii cu AJI comparativ cu lotul martor, 58 copii (64,4%) vs. 36 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 ($p > 0,05$).

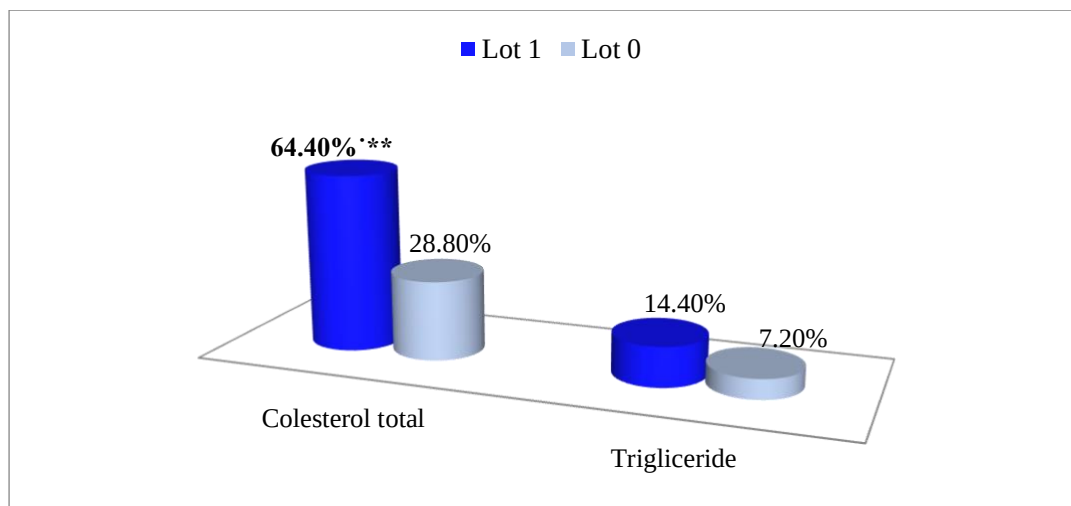


Fig. 3.21. Raportul indicatorilor lipidogramei la copiii cu AJI

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

Conform variantei evolutive ale bolii, la copiii cu $CT > 5,2$ mmol/l, forma sistemică s-a notat la 11 copii (19%) și la 4 copii (12,5%) cu $CT < 5,2$ mmol/l; forma oligoarticulară a fost înregistrată la 22 de copii (38%) cu $CT > 5,2$ mmol/l și la 14 copii (43,7%) cu $CT < 5,2$ mmol/l; forma poliarticulară s-a notat la 23 de copii (39,6%) cu $CT > 5,2$ mmol/l și la 12 copii (37,5%) cu $CT < 5,2$ mmol/l și forma asociat entezitei s-a înregistrat la 2 copii (3,4%) cu $CT > 5,2$ mmol/l și la 2 copii (6,3%) cu $CT < 5,2$ mmol/l. Diferențe statistic semnificative nu s-au depistat ($p > 0,05$).

Printre copiii cu $TG > 1,7$ mmol/l, forma sistemică s-a notat la 4 copii (30,7%) și la 11 copii (14,3%) cu $TG < 1,7$ mmol/l; forma oligoarticulară s-a notat la 2 copii (15,4%) cu $TG > 1,7$ mmol/l și la 34 de copii (44,1%) cu $TG < 1,7$ mmol/l; forma poliarticulară a fost notată la 5 copii (38,5%) cu $TG > 1,7$ mmol/l și la 30 copii (39%) cu $TG < 1,7$ mmol/l și respectiv forma asociat entezitei a fost notată la 2 copii (15,4%) cu $TG > 1,7$ mmol/l și la 2 copii (2,6%) cu $TG < 1,7$ mmol/l (unde $\chi^2 = 8,208$, $gl=3$ și $p < 0,05$).

Astfel, putem concluziona că la pacienții cu AJI care au avut valori ale $TG > 1,7$ mmol/l mai frecvent s-a întâlnit forma sistemică, decât la cei cu $TG < 1,7$ mmol/l (30,70% vs 14,30%, $p < 0,05$) și respectiv, forma oligoarticulară s-a notat mai des la pacienții cu AJI cu $TG < 1,7$ mmol/l comparativ cu pacienții cu $TG > 1,7$ mmol/l (44,10% vs 15,4%, $p < 0,05$).

În studiul prezent s-a efectuat analiza manifestărilor clinice din partea sistemului cardiovascular la pacienții cu hiperlipidemie. Prin urmare, fatigabilitate a fost înregistrată la 44 de copii (75,8%) cu $CT > 5,2$ mmol/l și la 21 de copii (65,6%) cu $CT < 5,2$ mmol/l; palpitații cardiace s-au notat la 33 de copii (56,9%) cu $CT > 5,2$ mmol/l și la 11 copii (34,3%) cu valori ale $CT < 5,2$

mmol/l ($\chi^2 = 4,186$, gl=1, unde $p < 0,05$); cardialgii au acuzat 26 de copii (44,8%) cu CT > 5,2 mmol/l și la 8 copii (25%) cu valori ale CT < 5,2 mmol/l ($\chi^2 = 3,449$, gl=1, unde $p < 0,05$); istoric familial de BCV s-a menționat la 14 copii (24,2%) cu CT > 5,2 mmol/l și la 1 copil (3,1%) cu CT < 5,2 mmol/l ($\chi^2 = 6,556$, gl=1, unde $p < 0,01$) și sedentarismul s-a notat la 3 copii (5,2%) cu CT > 5,2 mmol/l și la 1 copil (3,1%) cu CT < 5,2 mmol/l (Fig.3.22).

Nu s-au notat diferențe statistic semnificative printre acuzele din partea sistemului cardiovascular și nivelul TG > 1,7mmol/l ($p > 0,05$).

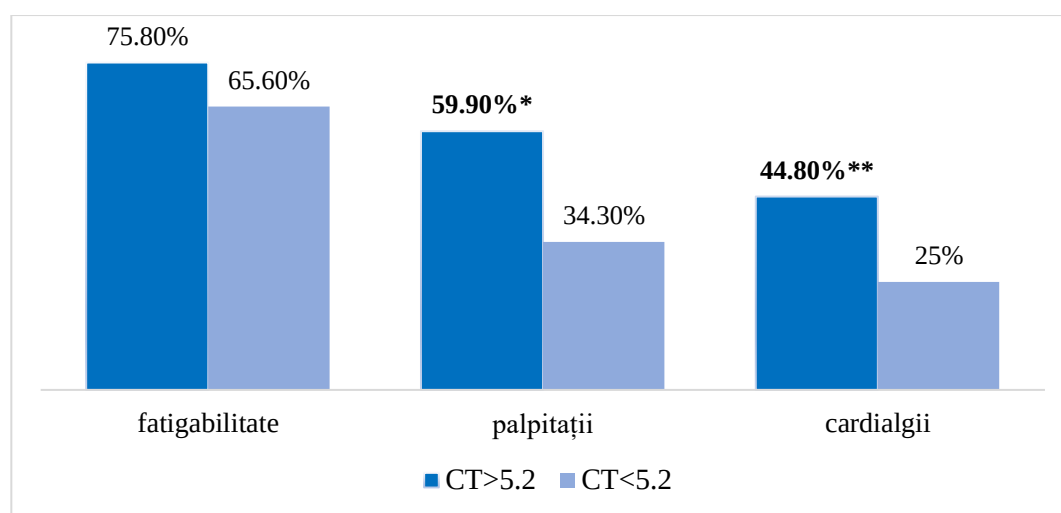


Fig. 3.22. Manifestările din partea sistemului cardiovascular la copiii cu CT crescut

Notă: CT –colesterol total; * - $p < 0,05$, valoare considerată semnificativă; ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

În concluzie, la pacienții cu hipercolesterolemie au fost notate mai frecvent palpitații cardiace (59.9% vs 34.3%, $p < 0,05$) și cardialgii (44.8% vs. 25 %, $p < 0,05$) comparativ cu pacienții cu valori ale CT < 5,2 mmol/l. De asemenea, la pacienții cu hipercolesterolemie mai frecvent s-a notat prezența istoricului familial de BCV decât la pacienții cu valori normale ale CT (24.2% vs. 3.1%, $p < 0,01$).

Pentru prezentul studiu, a fost relevant să se efectueze analiza valorilor IMC la pacienții cu hiperlipidemie. Astfel, media IMC la copiii cu CT > 5,2 mmol/l a fost de $18,01 \pm 3,45$ (valoarea minimă a fost de 12,1 și valoarea maximă a fost de 27,7) și de $18,26 \pm 3,50$ la copiii cu CT < 5,2 mmol/l (valoarea minimă a fost de 12,1 și valoarea maximă a fost de 25,7). Diferențe statistic semnificative nu s-au notat între media IMC și hipercolesterolemie ($p < 0,05$).

Media IMC la copiii cu TG > 1,7 a fost de $19,83 \pm 4,75$ (valoarea minimă a fost de 13,8 și valoarea maximă a fost de 27,7) și de $17,81 \pm 3,13$ (valoarea minimă – 12,1 și valoarea maximă – 25,7), $F = 3,923$, $p < 0,05$.

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 2 loturi: lotul I a inclus pacienți cu durata bolii mai mare de 24 de luni și lotul II a inclus pacienți cu durata bolii mai mică de 24 de luni.

În urma analizei lipidogramei, s-au înregistrat 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. 3.5).

Tab. 3.5. 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 concluzie, la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni s-au notat valori medii vădit crescute, comparativ cu pacienții cu durata bolii mai mică ($p < 0,001$).

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 statistic 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.3.23).

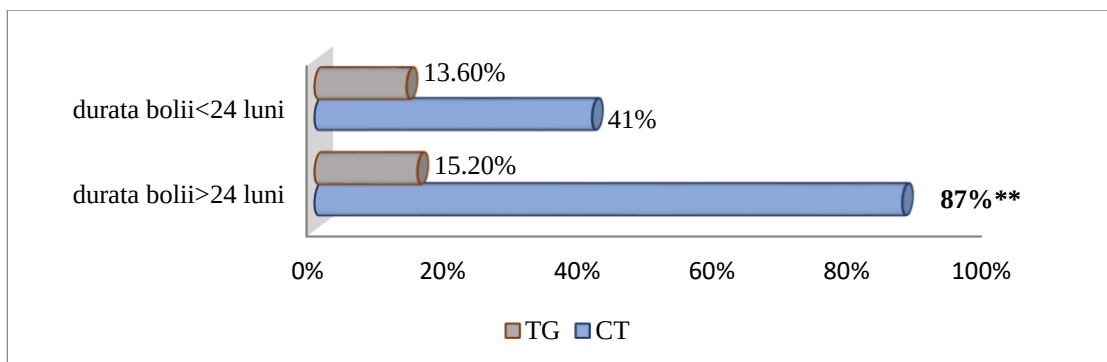


Fig.3.23. Evoluția indicatorilor lipidogramei în funcție de durata bolii la copiii cu AAI

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

În urma acestor rezultate, ne-am propus să corelăm valorile CT cu durata bolii. În urma analizei corelaționale, s-a observat interdependența pozitivă dintre creșterea CT odată cu majorarea duratei bolii ($r = 0,46^{**}$, $p < 0,01$).

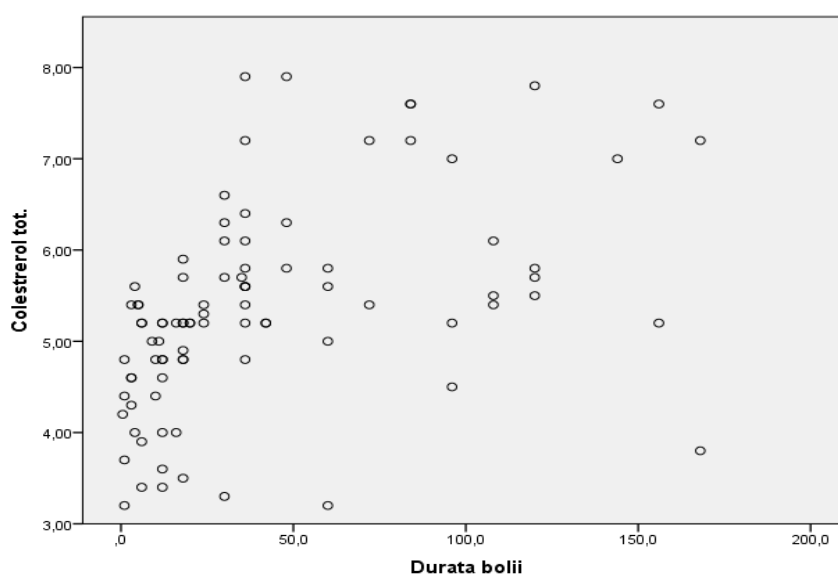


Fig. 3.24. Corelația dintre durata bolii și colesterolul total

*Notă: ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă*

În concluzie, durata bolii se prezintă ca un factor de risc în apariția hipercolesterolemiei la pacienții cu AAI, respectiv determinându-se și relația corelațională între creșterea directă a CT odată cu creșterea duratei bolii.

În funcție de activitatea bolii, pacienții cu AAI de asemenea au fost divizați în două loturi: lotul I a inclus pacienți cu activitatea bolii înaltă ($DAS\ 28 > 5,1$) și lotul II a inclus pacienți cu

activitatea bolii moderată sau scăzută ($DAS\ 28 < 5,1$). 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 ($F=23,012$, $p < 0,001$).

Valoarea medie a TG la pacienții din lotul I a fost de $1,46 \pm 0,46$ mmol/l (valoarea minimă – 0,57 mmol/l și valoarea maximă – 2,50 mmol/l) și de $1,32 \pm 0,56$ mmol/l (valoarea minimă a fost de 0,64 mmol/l și valoarea maximă a fost de 3,97 mmol/l) la pacienții din lotul II (Tab. 3.6).

Tab. 3.6. Valorile medii ale lipidogramei în dependență de activitatea bolii

Parametri	L 1 (42 copii)		L2 (48 copii)		F	p
	M	DS	M	DS		
Valoarea medie a CT, mmol/l	5,88	1,12	4,87	0,87	23,012	< 0,001**
Valoarea medie a TG, mmol/l	1,46	0,46	1,32	0,56	1,621	>0,05

*Notă: L1- copii cu activitate înaltă a bolii; L2 –copii cu activitate moderată sau scăzută a bolii; M-valoarea medie; DS – deviere standart; CT – colesterol total; TG – trigliceride; ** - $p < 0,001$, valoare înalt semnificativă; $p > 0,05$ –valoare neseemnificativă*

Media DAS 28 la copiii cu CT > 5,2 mmol/l a fost de $4,81 \pm 1,24$ mmol/l (valoarea minimă- 2,12 mmol/l și valoarea maximă -7,61 mmol/l) și de $4,12 \pm 1,06$ mmol/l (valoarea minimă- 2,02 mmol/l și valoarea maximă -6,92 mmol/l) la pacienții cu CT < 5,2 mmol/l (unde $F = 7,134$, $p < 0,05$).

La copiii cu TG > 1,7 mmol/l, media DAS 28 a fost de $4,98 \pm 1,33$ (valoarea minimă – 2,12 mmol/l și valoarea maximă – 6,9 mmol/l) și de $4,49 \pm 1,19$ (valoarea minimă- 2,02 mmol/l și valoarea maximă 7,61 mmol/l) la pacienții cu TG < 1,7 mmol/l ($p > 0,05$).

Apreciere SVAD este importantă în evaluarea activității bolii, astfel, media SVAD la copiii cu CT > 5,2 mmol/l a fost de $62,41 \pm 14,0$ mm (valoarea minimă a fost 0 mm, iar valoarea maximă e de 80 mm) și de $54,06 \pm 13,64$ mm (valoarea minimă - 0 și valoarea maximă - 80 mm) la copiii cu CT < 5,2 mmol/l ($F = 7,430$, unde $p < 0,05$).

De asemenea, a fost stabilită relația corelațională dintre valorile CT și SVAD ($r=0,23^*$, $p < 0,05$). Prin urmare, cu cât intensitatea durerii este mai mare, cu atât nivelul CT este în creștere.

Nu s-au notat diferențe semnificativ statistic ale mediei SVAD în dependență de nivelul TG ($p>0,05$).

A fost efectuată corelarea între valorile VSH și CT. În urma analizei corelaționale, s-a notat o corelație direct pozitivă, ceea ce sugerează că odată cu creșterea valorilor VSH, cresc și valorile CT ($r=0,26^*$, $p<0,05$).

În lotul copiilor cu activitatea bolii mai mare s-a notat creșterea CT la 35 copii (83,3%) și la 23 copii (47,9%) cu o activitate a bolii moderată sau scăzută ($\chi^2=12,262$, gl -1, $p<0,001$).

Nu s-au notat diferențe statistic 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.3.25).

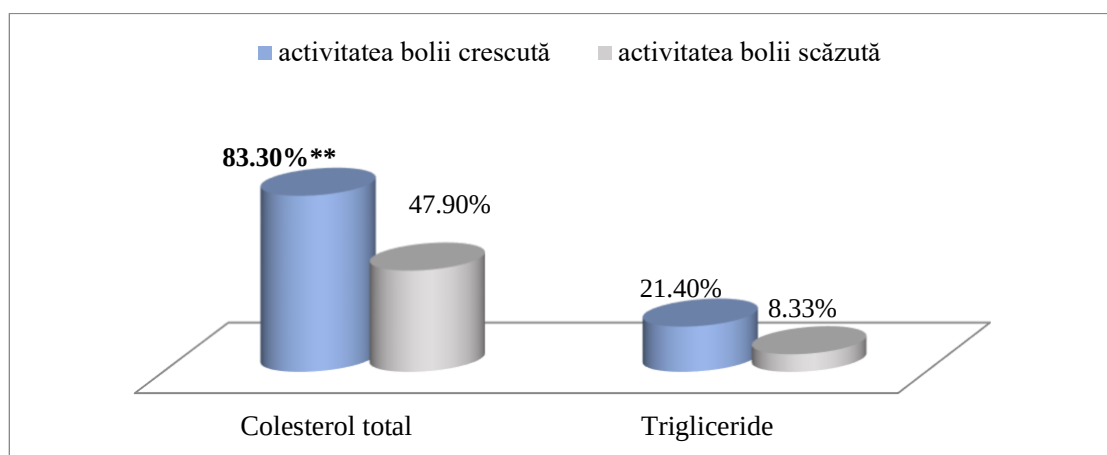


Fig.3.25. Ponderea modificărilor indicatorilor lipidogramei în funcție de activitatea bolii la copiii cu AJI

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

Conform datelor analizate, s-a constatat de asemenea și o corelație pozitivă, statistic concludentă între valorile colesterolului total și DAS 28 ($r=0,36^*$, $p<0,01$).

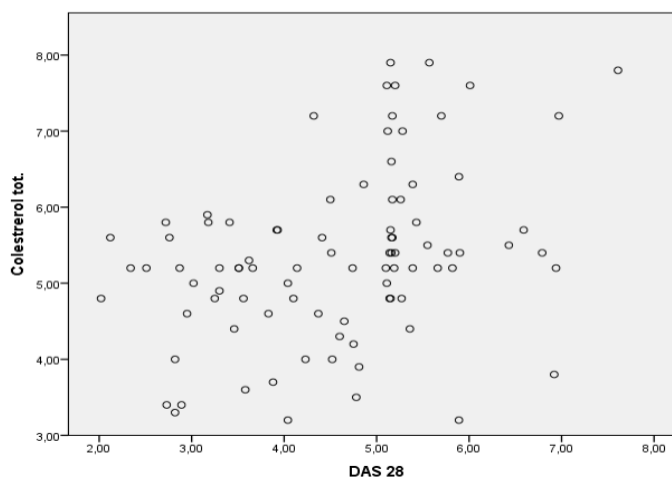


Fig. 3.26. Corelația dintre DAS 28 și colesterol total

*Notă: DAS 28- activitatea bolii; ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă*

În concluzie, activitatea bolii la pacienții cu AJI are o influență enormă asupra valorilor CT. La pacienții cu activitate înaltă a bolii mai frecvent s-a notat prezența hipercolesterolemiei, observându-se totodată și corelații direct pozitive între SVAD, VSH și DAS 28 cu valorile crescute ale CT. Respectiv, o dată cu creșterea indicilor activității bolii, cresc și valorile CT, ceea ce reprezintă un factor de risc important în apariția aterosclerozei ulterioare.

Analiza lipidogramei la pacienții cu AJI s-a efectuat și în funcție de tratamentul administrat. În funcție de tratamentul cu Gcs au fost divizate două loturi de pacienți: lotul I a inclus pacienți care se aflau la tratament cu Gcs și 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 ($F=14,158$, $p < 0,001$).

Valoarea medie a TG la pacienții din lotul I a fost de $1,45 \pm 0,49$ mmol/l (valoarea minimă - 0,57 mmol/l și valoarea maximă - 2,50 mmol/l) și de $1,35 \pm 0,54$ mmol/l (valoarea minimă a fost de 0,64 mmol/l și valoarea maximă a fost de 3,97 mmol/l) la pacienții din lotul II ($p > 0,05$) [Tab.3.7].

Tab. 3.7. Nivelul CT și TG în dependență de tratamentul cu glucocorticoesteroidi la copiii cu AJI

Parametri	L I (33 copii)		LII (57 copii)		F	p
	M	m	M	m		
Valoarea medie a CT, mmol/l	5,89	1,10	5,03	1,0	14,158	< 0,001**
Valoarea medie a TG, mmol/l	1,45	0,49	1,35	0,54	0,811	>0,05

Notă: L1 – copii care se aflau la tratament cu corticosteroizi; L2 – copii care nu se aflau la tratament cu corticosteroizi; CT – colesterol total; TG - trigliceride; ** - $p < 0,001$, valoare înalt semnificativă; $p > 0,05$ – valoare nesemnificativă

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, $p < 0,001$).

Nu s-au notat diferențe statistic semnificative pentru valorile TG. Astfel, valori crescute ale TG s-au notat la 6 copii (18,2%) care primeau Gcs și la 7 copii (12,3%) care nu primeau Gcs (Fig.3.27).

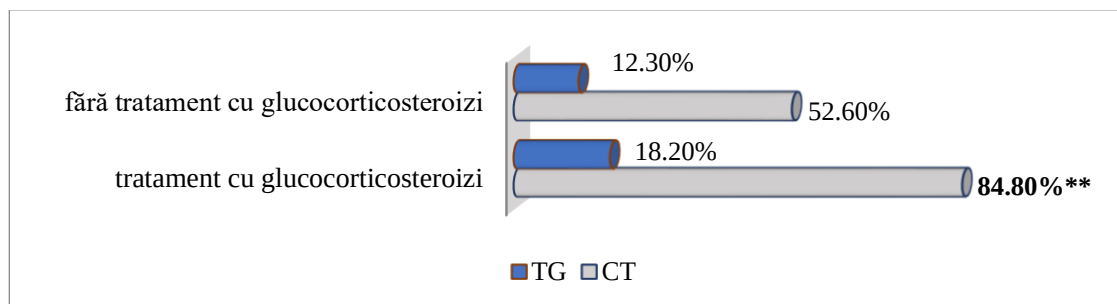


Fig. 3.27. Indicatorii lipidogramei în funcție de tratamentul cu glucocorticoesteroidi

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

În urma acestei analize, putem concluziona că pacienții cu AJI, care se află la tratament cu Gcs prezintă valori crescute ale CT mai frecvent decât pacienții care nu se află la tratament cu Gcs, explicându-se astfel efectul proaterogen al Gcs asupra peretelui vascular.

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±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±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).

Valoarea medie a TG în lotul I a fost de 1,33±0,47 mmol/l (valoarea minimă – 0,57 mmol/l și valoarea maximă -2,50 mmol/l) și de 1,44±0,65 mmol/l (valoarea minimă a fost de 0,65 mmol/l și valoarea maximă a fost de 3,97 mmol/l) la pacienții din lotul II (Tab.3.8).

Tab. 3.8. Nivelul CT și TG în funcție de tratamentul cu MTX

Parametri	L I (39 copii)		L II (51 copii)		F	p
	M	m	M	m		
Valoarea medie a CT, mmol/l	5,78	1,2	5,0	0,92	11,834	< 0,001**
Valoarea medie a TG, mmol/l	1,33	0,47	1,44	0,56	0,066	>0,05

Notă: L1 – copii care se aflau la tratament cu metotrexat; L2 – copii care nu se aflau la tratament cu metotrexat; CT – colesterol total; TG – trigliceride; ** - $p<0,001$, valoare considerată înalt semnificativă; $p>0,05$ – valoare considerată nesemnificativă

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

Nu s-au notat diferențe statistic semnificative pentru valorile TG, astfel, în lotul I s-a notat creșterea TG la 5 copii (13%) și la 8 copii (15,6 %) în lotul II (Fig.3.28).

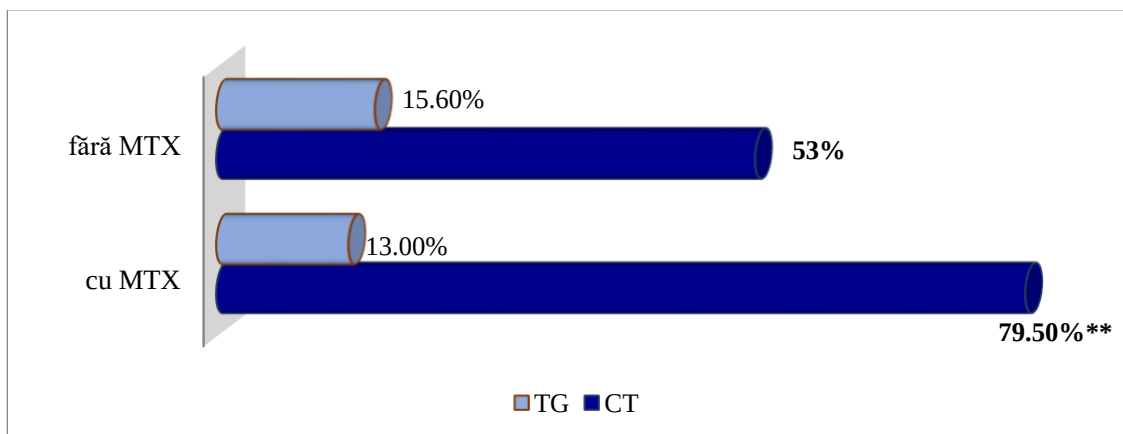


Fig.3.28. Indicatorii lipidogramei în funcție de tratamentul cu MTX

Notă: cu MTX – copii care se aflau la tratament cu metotrexat; fără MTX – copii care nu se aflau la tratament cu metotrexat; TG –trigliceride; CT –colesterol total; ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

Pacienții care s-au aflat la tratament cu MTX de asemenea au prezentat valori crescute ale CT, comparativ cu pacienții care nu se aflau la tratamentul cu MTX. În concluzie, tratamentul de fond cu MTX la pacienții cu AJI prezintă de asemenea un risc în apariția aterogenezei prin creșterea valorilor CT.

3.3.2 Homocisteina – factor de risc cardiovascular netradițional

În ultimii ani se acordă o atenție deosebită homocisteinei, aproximativ 50% dintre pacienții cu boli cardiovasculare prezintă hiperhomocisteinemie [5]. Prin urmare, ne-am propus să analizăm homocisteina ca factor de risc cardiovascular netradițional. Astfel, 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. 3.9).

Tab. 3.9. 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	< 0,001**

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 s-a notat doar la 15 copii (15,78 %) din lotul martor, unde $\chi^2 = 51,328$, $gl=1$, $p < 0,001$ (Fig.3.29).

În urma acestei analize, putem concluziona că pacienții cu AJI, prezintă un risc crescut de apariție a hiperhomocisteinemiei, comparativ cu martorii sănătoși.

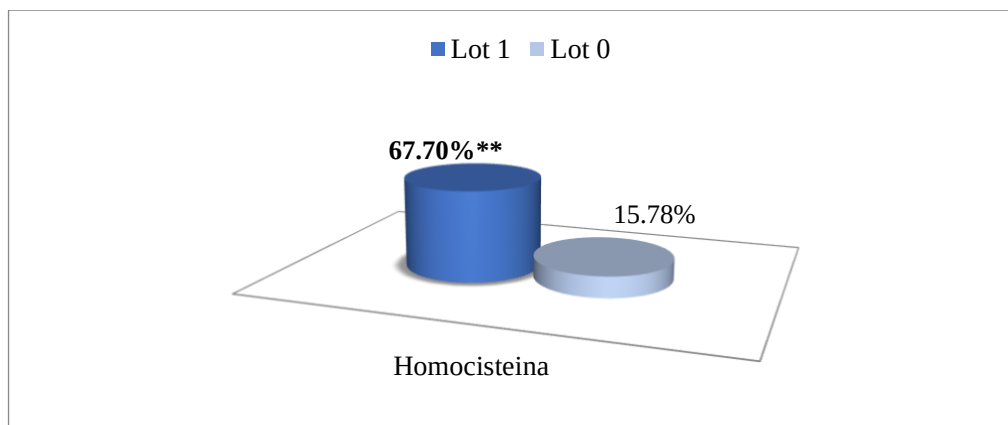


Fig. 3.29. Analiza comparativă a homocisteinei la copiii cu AJI

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

Copiii incluși în studiu au prezentat hiperhomocisteinemie în 67,8% din cazuri (61 de copii), dintre care fete au fost 40 (65,6%) și băieți - 21 (34,4%) comparativ cu 32,2% din cazuri (29 de copii) la subiecții cu valori normale ale homocisteinei.

În funcție de varianta evolutivă a maladiei, la copiii cu hiperhomocisteinemie, forma poliarticulară s-a notat la 25 de copii (41%) și la 10 copii (34,5%) cu valori normale ale homocisteinei; forma oligoarticulară s-a notat la 21 de copii (34,4%) cu hiperhomocisteinemie și la 15 copii (51,7%) cu valori normale ale Hcy, urmând forma sistemică, care a fost notată la 14 copii (23%) cu hiperhomocisteinemie și la 1 copil (3,4%) cu nivelul Hcy în limitele normei ($\chi^2 = 9,521$, $gl=3$, unde $p < 0,01$) și forma asociat entezitei s-a notat la 1 copil (1,6%) cu hiperhomocisteinemie și la 3 copii (10,4%) cu valori normale ale homocisteinei.

Diferențe statistic semnificative au fost observate la pacienții cu forma sistemică, care mai frecvent au prezentat hiperhomocisteinemie, comparativ cu pacienții celorlalte variante evolutive ale bolii.

Evaluarea homocisteinei a fost efectuată de asemenea în funcție de durata bolii, activitatea bolii și tratamentul administrat.

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, copiii cu durata bolii mai mare au 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, unde $\chi^2=15,847$, $gl=1$, unde $p < 0,001$ (Fig. 3.30).

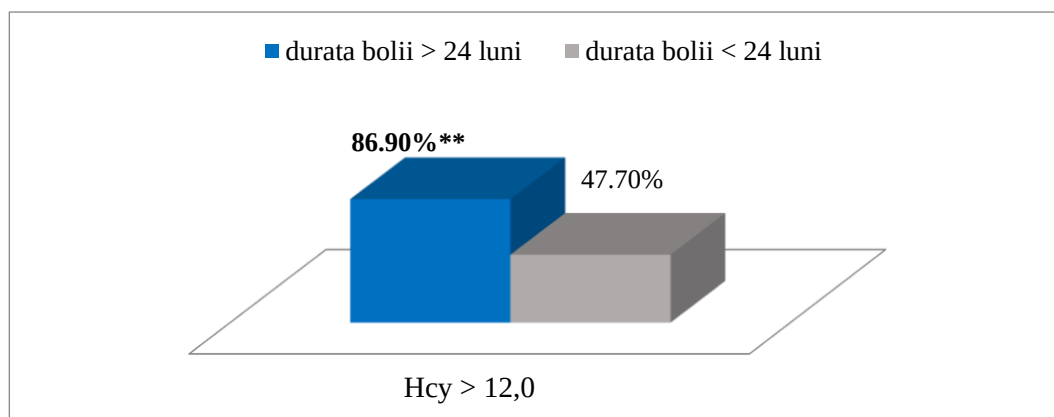


Fig. 3.30. Nivelul Hcy în funcție de durata bolii la copiii cu AJI

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

În urma acestor rezultate, ne-am propus să corelăm valorile Hcy și durata bolii. Astfel, am obținut o corelație direct pozitivă între valoarea Hcy și durata bolii ($r=0,42^{**}$, $p < 0,01$), ceea ce fortifică rezultatele noastre, precum că valorile Hcy ar crește o dată cu durata bolii (Fig.3.31).

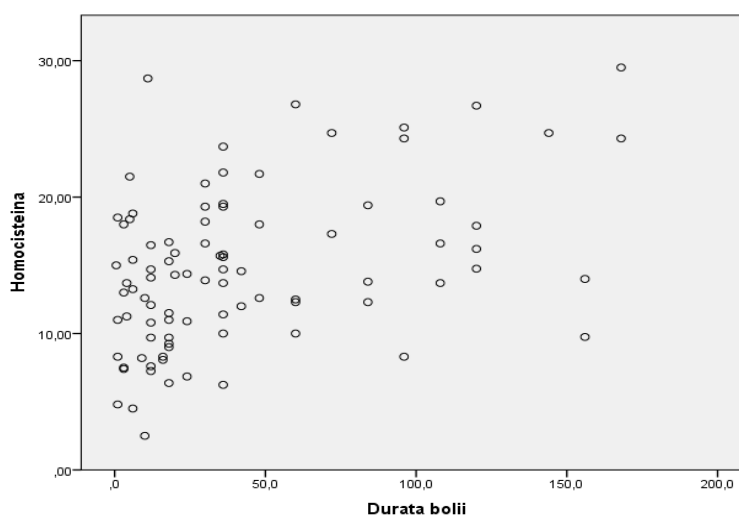


Fig. 3.31. Corelația dintre homocisteină și durata bolii

Notă: ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

În concluzie, copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni prezintă un risc crescut în apariția hiperhomocisteinemiei, care prezintă un factor de risc independent în apariția dezvoltării aterogenezei.

De asemenea, ne-am propus să evaluăm activitatea bolii la pacienții cu valori crescute ale Hcy. Prin urmare, 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.3.32).

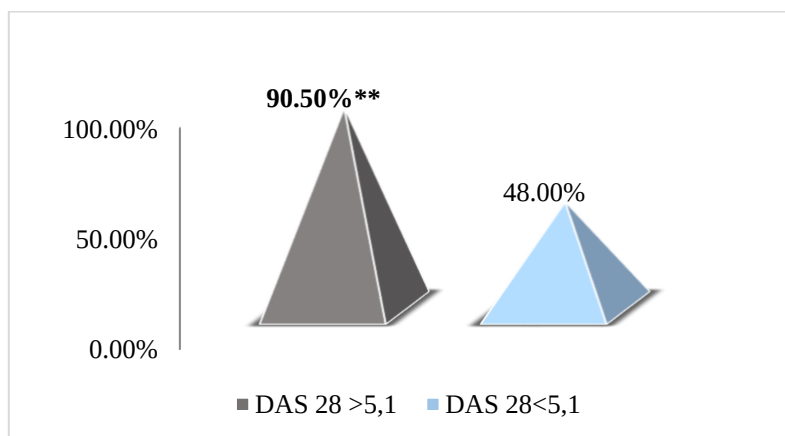


Fig. 3.32. Nivelul Hcy la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii

Notă: $DAS\ 28 > 5,1$ – activitate înaltă a bolii; $DAS\ 28 < 5,1$ – activitate moderată sau scăzută a bolii; ** - $p < 0,001$, valoare considerată înalt semnificativă

Totodată, pentru studiul nostru a fost relevantă și stabilirea corelației între Hcy și indicii activității bolii, precum DAS 28 și SVAD. Astfel, s-a notat corelația direct pozitivă între valoarea Hcy și DAS 28, unde $r=0,51^{**}$, $p < 0,01$ și SVAD, unde $r=0,30^{**}$, $p < 0,01$ (Fig. 3.33).

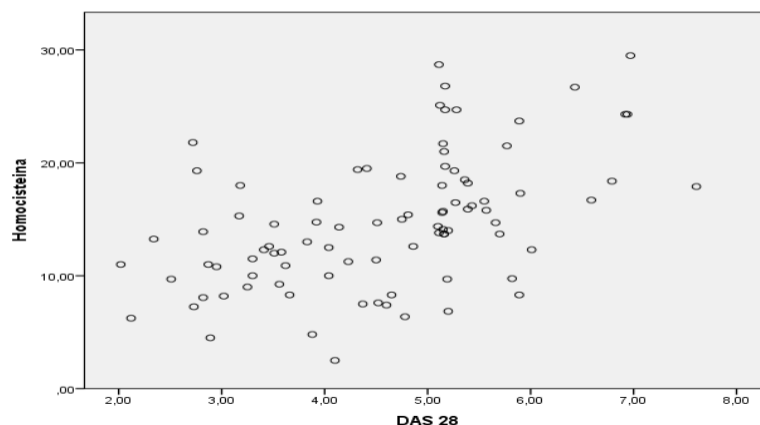


Fig. 3.33. Corelația dintre homocisteină și DAS 28

Notă: DAS 28 – activitatea bolii; ** - $p < 0,01$, valoare înalt semnificativă

În concluzie, valorile crescute ale Hcy la copiii cu AJI sunt determinate, atât de durata bolii, cât și de activitatea bolii, fiind stabilită și relația corelațională între ele.

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 primit Gcs și la 33 de copii (58 %) care nu au primit Gcs, unde $\chi^2=6,953$, $gl=1$, $p < 0,005$ (Fig. 3.34).

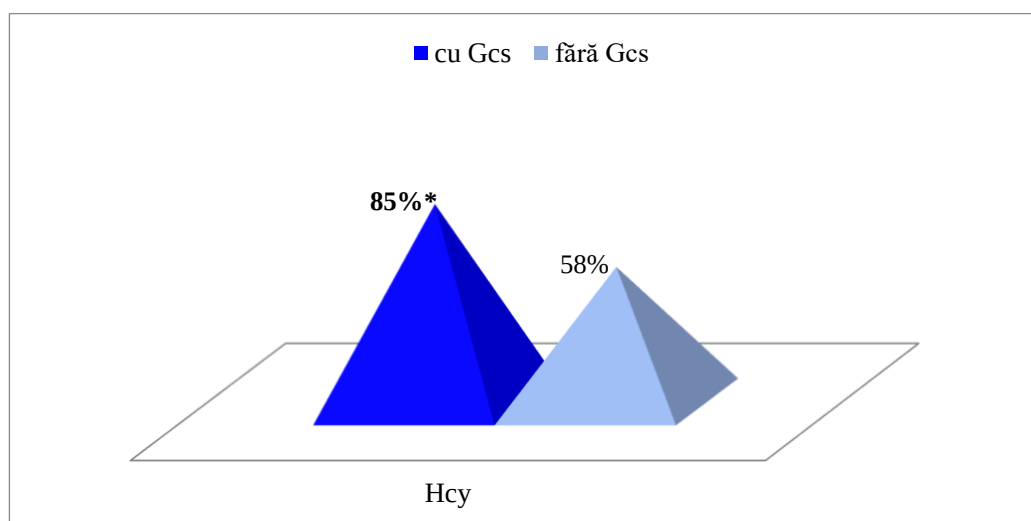


Fig. 3.34. Valorile Hcy la copiii cu AJI care au primit tratament cu glucocorticoesteroizi

Notă: cu Cs – copii care au primit corticosteroizi; fără Cs – copii care nu au primit corticosteroizi; Hcy – homocisteina; * - valoarea $p < 0,005$, valoare considerată semnificativă

Valori statistic semnificative au fost notate și în funcție de tratamentul cu MTX. 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 primit MTX, la 35 de copii (90%) s-au notat creșteri ale Hcy serice comparativ cu 26 de copii (50,1%), care nu au primit tratament cu MTX, unde $\chi^2=15,205$, $gl=1$, $p<0,00$ (Fig.3.35).

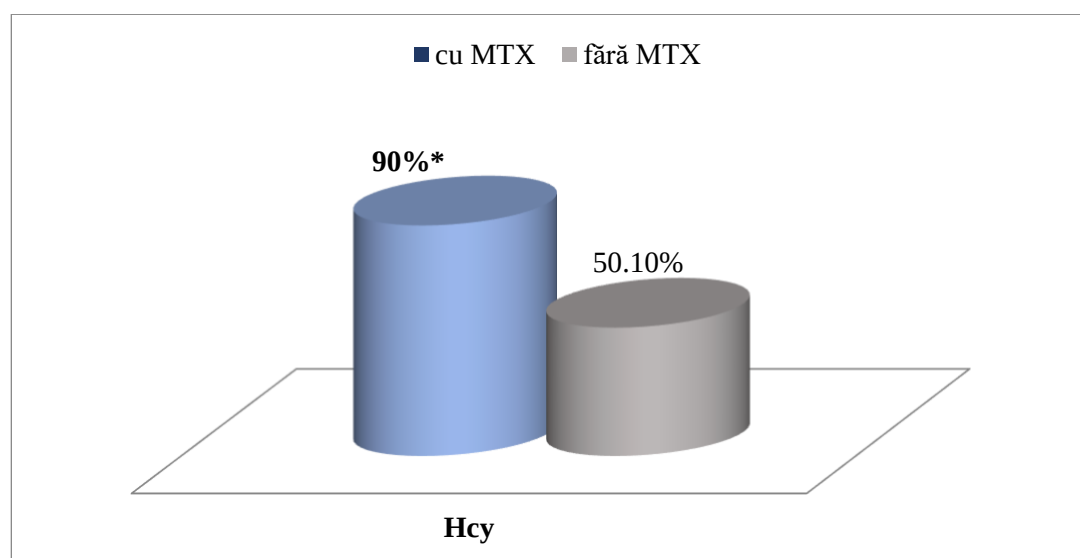


Fig. 3.35. Valorile Hcy serice la copiii cu AJI care au primit tratament cu MTX

Notă: cu MTX – copii care se aflau la tratament cu metotrexat; fără MTX – copii care nu se aflau la tratament cu metotrexat; Hcy – homocisteina; * - $p<0,001$, valoare considerată înalt semnificativă

Astfel, atât Gcs, cât și MTX, care fac parte din tratamentul de fond la pacienții cu AJI, prezintă un risc crescut în apariția hiperhomocisteinemie. Ceea ce este esențial în monitorizarea ulterioară a acestor pacienți.

Ne-am propus, să efectuăm o analiză și asupra spectrului manifestărilor clinice cardiovasculare la copiii cu valori crescute ale Hcy. În structura acuzelor din partea sistemului cardiovascular au fost observate: fatigabilitate s-a notat la 45 de copii (73,7%) cu hiperhomocisteinemie și la 20 de copii (69%) cu valori normale ale Hcy; palpitații cardiace au manifestat 35 de copii (57,4%) cu hiperhomocisteinemie și la 9 copii (31%) cu valori normale ale Hcy (unde $\chi^2=5,459$, $gl=1$, unde $p<0,01$) urmând cardialgiile, care au fost menționate la 28 copii (46%) cu hiperhomocisteinemie și la 6 copii (20,7%) cu valori normale ale Hcy ($\chi^2=5,315$, $gl=1$,

unde $p < 0,01$); istoricul familial de BCV s-a notat la 14 copii (23%) cu hiperhomocisteinemie și doar la 1 copil (3,4%) cu valori normale ale Hcy (unde $\chi^2 = 5,383$, $gl=1$, unde $p < 0,01$) și respectiv, sedentarismul a fost înregistrat la 4 copii (6,5%) cu hiperhomocisteinemie și nu s-a notat la niciun copil cu valori normale ale Hcy.

În urma acestei analize a fost observată o frecvență crescută a palpitațiilor cardiace și cardialgiilor la copiii cu hiperhomocisteinemie comparativ cu lotul copiilor cu valori normale ale Hcy.

În continuare, am evaluat și indicii hemodinamici la pacienții cu hiperhomocisteinemie. Prin urmare, valoarea medie a TAs la pacienții cu hiperhomocisteinemie a fost de $104,26 \pm 11,67$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și valoarea maximă a fost de 130 mmHg) și de $102,59 \pm 12,7$ mmHg (valoarea minimă a fost de 80 mmHg și respectiv valoarea maximă a fost de 130 mmHg) la pacienții cu valori normale ale Hcy. Diferențe statistic semnificative nu au fost observate ($p > 0,05$)

Nu au fost notate diferențe statistic semnificative și pentru TAd ($p > 0,05$). Valoarea medie a TAd la pacienții cu hiperhomocisteinemie a fost de $63,95 \pm 8,0$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 90 mmHg) și de $61,6 \pm 5,9$ mmHg (valoarea minimă – 50 mmHg și valoarea maximă – 70 mmHg) la pacienții cu valori normale ale Hcy.

Valoarea medie a FCC la copiii cu hiperhomocisteinemie a fost de $85,33 \pm 16,7$ băț./min. (valoarea minimă a fost de 56 băț./min. și valoarea maximă a fost de 140 băț./min) și de $87,79 \pm 13,95$ băț./min. (valoarea minimă a fost de 60 băț./min. și valoarea maximă – 130 băț./min) la copiii cu valori normale ale Hcy. Valori statistic semnificative nu s-au înregistrat ($p > 0,05$).

În baza analizei reactanților de fază acută ai inflamației, la pacienții cu hiperhomocisteinemie valoarea medie a VSH-ului a fost de $19,41 \pm 15,76$ mm/h (valoarea minimă a fost de 2 mm/h și cea maximă a fost de 55 mm/h) și de $9,38 \pm 6,62$ mm/h (valoarea minimă fiind de 3 mm/h și cea maximă – 31 mm/h) la copiii cu valori normale ale Hcy ($F = 10,779$, unde $p < 0,001$). Valoarea medie a proteinei C reactive la copiii cu hiperhomocisteinemie a fost de $32,85 \pm 57,0$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 192) și de $6,0 \pm 11,12$ (valoarea minimă a fost de 0 și cea maximă a fost de 48) ($F = 5,620$, $p < 0,01$) la copiii cu valori normale ale Hcy (Tab.3.10).

Tab. 3.10. Valorile medii ale reactanților fazei acute ai inflamației în funcție de nivelul Hcy la copiii cu AJI

Parametri	L 1 (61 copii)		L2 (29 copii)		F	p
	M	SD	M	SD		
Valoarea medie VSH, mm/h	19,41	15,76	9,38	6,62	10,779	< 0,001**
Valoarea medie PCR	32,85	57,0	6,0	11,12	5,620	< 0,01**

Notă: L1- copii cu hiperhomocisteinemie; L2 – copii cu valori în limitele normei ale homocisteinei; M- valoarea medie; SD –deviere standard; VSH –viteza de sedimentare a hematiilor; PCR –proteina C reactivă; CIC – complexe imuno circulante; ** - $p < 0,001$, valoare considerată înalt semnificativă

În urma acestor rezultate, ne-am propus să stabilim și relația corelațională între valorile Hcy și VSH și respectiv PCR. Au fost stabilite corelații semnificative directe ale valorilor Hcy cu VSH ($r = 0,41^{**}$, $p < 0,01$) și PCR ($r = 0,26^*$, $p < 0,05$).

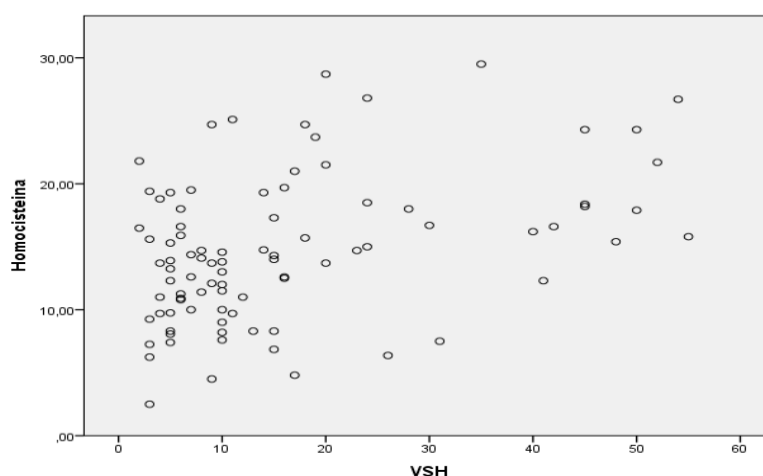


Fig. 3.36. Corelația dintre valorile homocisteinei și VSH

Notă: VSH- viteza de sedimentare a hematiilor; ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă

În concluzie, valorile crescute ale Hcy sunt determinate direct și de valorile VSH-ului și PCR-ului. Prin urmare, o dată cu creșterea VSH-ului și PCR-ului, cresc și valorile Hcy. În același timp, la pacienții cu hiperhomocisteinemie s-au notat valori medii mult mai crescute ale VSH-ului și PCR-ului în comparație cu pacienții cu valori normale ale Hcy.

Analizând lipidograma, în funcție de valoarea crescută a Hcy, s-a constatat că valorile medii ale CT la pacienții cu hipercolesterolemie au fost de $5,7 \pm 1,07$ mmol/l (valoarea minimă a

fost de 3,30 mmol/l și valoarea maximă a fost de 7,90 mmol/l) și de $4,58 \pm 0,7$ mmol/l (valoarea minimă- 3,20 mmol/l și valoarea maximă 6,10 mmol/l) la pacienții cu valori normale ale Hcy ($F=24,846$, $p < 0,001$).

Valoarea medie a TG la pacienții cu hiperhomocisteinemie a fost de $1,41 \pm 0,58$ mmol/l (valoarea minimă - 0,57 mmol/l și valoarea maximă -3,97 mmol/l) și de $1,33 \pm 0,37$ mmol/l (valoarea minimă a fost de 0,65 mmol/l și valoarea maximă a fost de 2,15 mmol/l) la pacienții cu valori normale ale Hcy. Diferențe statistic semnificative nu s-au observat, $p > 0,05$. (Tab.3.11).

Tab. 3.11. Valorile medii ale lipidogramei în dependență de nivelul Hcy la copiii cu AJI

Parametri	L 1 (61 copii)		L2 (29 copii)		F	p
	M	SD	M	SD		
Valoarea medie a CT, mmol/l	5,70	1,07	4,58	0,7	24,846	< 0,001**
Valoarea medie a TG, mmol/l	1,41	0,58	1,33	0,37	0,439	>0,05

*Notă: L1- copii cu hiperhomocisteinemie; L2 – copii cu valori în limitele normei ale homocisteinei; CT - colesterol total; TG – trigliceride; M- valoarea medie; SD – deviere standard; ** - $p < 0,001$, valoare considerată înalt semnificativă*

Totodată, a fost analizată și relația corelațională între CT și Hcy. Respectiv, a fost stabilită corelația pozitivă directă între valorile Hcy și CT ($r=0,48^{**}$, $p < 0,01$).

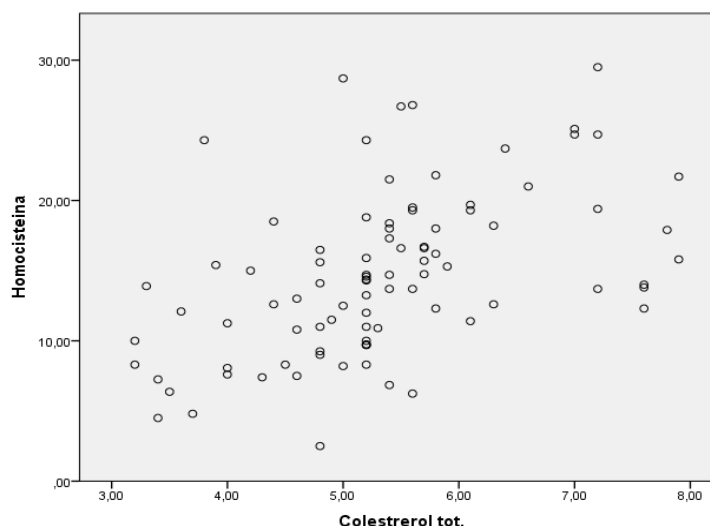


Fig.3.37. Corelația dintre homocisteină și colesterol total

*Notă: ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă*

În concluzie, pacienții cu hiperhomocisteinemie prezintă o valoare medie mult mai crescută a CT în comparație cu pacienții cu valori normale ale Hcy. De asemenea, a fost observată interrelația directă între valorile Hcy și CT. Astfel, o dată cu creșterea valorilor CT, cresc și valorile Hcy și invers.

3.3.3. 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 sinus. 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 fascicolului His, iar la 1 copil (1,2%) s-a notat bloc complet de ram stâng al fascicolului 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 – 1 copil (1,2%) și hipertrofia VD – 1 copil (1,2%) și a VS la fel s-a înregistrat la 1 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 ventricolului 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 $70,47 \pm 4,61$ %.

De asemenea, ne-am propus să analizăm relația corelațională între parametrii ecocardiografici cu unii indici hemodinamici.

Astfel, a fost stabilită o corelație strânsă între valorile parametrilor ecocardiografici cu următorii indici hemodinamici: AS și TAs ($r=0,51^{**}$, $p<0,01$), TAd ($r=0,36^{**}$, $p<0,01$) și FCC ($r=0,36^{**}$, $p<0,01$). Totodată, a fost stabilită o corelație direct pozitivă și între valorile DTD VS și TAs ($r=0,27^{*}$, $p<0,05$), TAd ($r=0,23^{*}$, $p<0,05$) și FCC ($r=0,32^{**}$, $p<0,01$); DTS VS și TAs ($r=0,48^{**}$, $p<0,01$), TAd ($r=0,46^{**}$, $p<0,01$) și FCC ($r=0,45^{**}$, $p<0,01$).

O relație corelațională pozitivă a fost notată și în urma analize valorilor FE VS și TAd ($r=0,30^{**}$, $p<0,01$); FS VS și TAd ($r=0,26^{*}$, $p<0,05$).

A fost analizată și relația corelațională între valorile parametrilor ecocardiografici cu reactanții fazei acute a inflamației. În urma analizei, s-a stabilit o corelație pozitivă doar între valorile DTD VS și VSH ($r=0,23^{*}$, $p<0,05$).

Au fost analizate și relația corelațională între indicii parametrilor ecocardiografici și colesterolul total. Astfel, corelații valide statistic s-au notat cu următorii parametrii ecocardiografici DTD VS ($r=0,24^{*}$, $p<0,05$), DTS VS ($r=0,38^{**}$, $p<0,01$), FE VS ($r=0,24^{*}$, $p<0,05$).

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 notat 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%).

Modificările electrocardiografice și ecocardiografice au fost analizate în funcție de durata bolii, activitatea bolii, tratamentul administrat.

Astfel, modificările electrocardiografice la copiii cu AJI în funcție de durata bolii au fost următoarele: prezența dereglărilor de repolarizare s-a înregistrat la 16 copii (38%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 7 copii (17,5%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($\chi^2 = 4,306$, $gl=1$, unde $p<0,05$). Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 6 copii (14,3%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 8 copii (20%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni, dintre care: bloc complet de ram drept al fascicolului His a fost notat la 5 copii (12 %) cu durata

bolii mai mare de 24 de luni și la 9 copii (20%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni, bloc complet de ram stâng al fascicolului His s-a notat la 1 copil (2,4%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și nu s-a notat la niciun copil cu durata bolii mai mică de 24 de luni. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 23 de copii (54,8%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 13 copii (32,5%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni, respectiv tahicardie s-a notat la 11 copii (26,2 %) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 6 copii (15%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; bradicardie s-a notat la 5 copii (12%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 4 copii (10%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; extrasistole ventriculare s-au notat la 6 copii (14,3%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 2 copii (5%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni și extrasistole supraventriculare s-au notat la 2,4% din subiecți (1 copil) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la 2,5% din subiecții studiului (1 copil) cu durata bolii mai mică de 24 de luni. Au fost înregistrate următoarele modificări la nivelul ventriculului stâng: hiperfuncția VS a fost notată la 9 copii (21,4%) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și 7 copii (17,5%) cu durata bolii mai mică de 24 de luni; hiperfuncția VD s-a notat la 2,4% copii (1 copil) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și nu s-a notat la niciun copil cu durata bolii mai mică de 24 de luni; hipertrofia VD a fost notată în 2,5% cazuri (1 copil) la copiii cu durata mai mare de 24 de luni și la niciun copil cu durata bolii mai mică de 24 de luni și hipertrofia VS la fel s-a înregistrat în 2,5% copii (1 copil) cu durata bolii mai mare de 24 de luni și la niciun copil cu durata bolii mai mică de 24 de luni (Fig. 3.38). Durata medie a intervalului QT la copiii din lotul I a constituit $0,35 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,29 ms și valoarea maximă a fost de 0,43 ms) și de $0,35 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,31ms și valoarea maximă a constituit 0,43 ms) la copiii din lotul II. 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) la copiii din lotul I și de $0,12 \pm 0,14$ ms (valoarea minimă – 0,10 ms și valoarea maximă 0,18 ms) la copiii din lotul II.

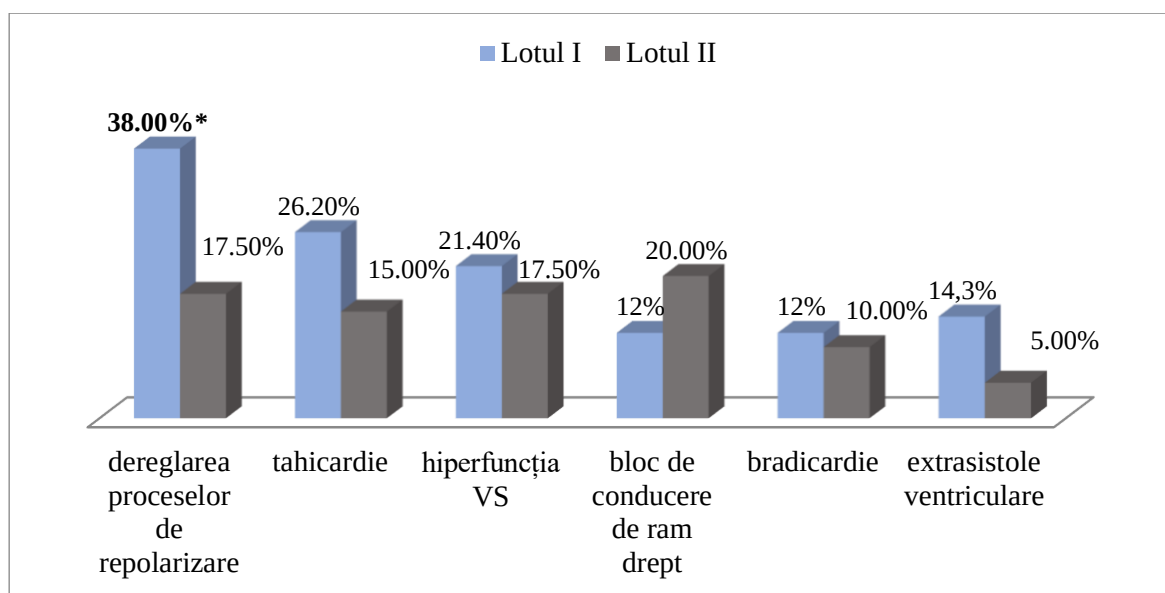


Fig. 3.38. Modificările electrocardiografice la copiii cu AJI în dependență de durata bolii

*Notă: lotul I-copii cu durata bolii mai mare de 24 de luni; lotul II- copii cu durata bolii mai mică de 24 de luni; *- $p < 0,05$, valoare considerată semnificativă*

În urma analizei modificărilor electrocardiografice la copiii cu AJI, în funcție de durata bolii, s-a constatat că dereglarea proceselor de repolarizare la copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni se întâlnește mai frecvent, comparativ cu copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($p < 0.05$). Diferențe statistic majore pentru celelalte modificări electrocardiografice nu s-au notat ($p > 0.05$).

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici la copiii cu AJI, în funcție de durata bolii, au fost următoarele: valoarea medie a diametrului anteroposterior al atrului stâng a fost de $25,36 \pm 3,53$ mm (valoarea minimă - 18 mm și valoarea maximă - 32 mm) la copiii din lotul I și de $25,19 \pm 3,64$ mm (valoarea minimă 16 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din lotul II; valoarea medie a DTD VS a fost de $41,11 \pm 10,49$ mm (valoarea minimă a fost de 32 mm și valoarea maximă a fost de 98 mm) la copiii din lotul I și de $40,03 \pm 5,07$ mm (valoarea minimă a fost de 27 mm și valoarea maximă a fost de 50 mm) la copiii din lotul II; valoarea medie a DTS VS a fost de $23,64 \pm 3,26$ mm (valoarea minimă a fost de 17 mm și valoarea maximă a fost de 29 mm) la copiii din lotul I și de $24,33 \pm 3,46$ mm (valoarea medie a fost de 16 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din lotul II; valoarea medie a FS VS a fost de $39,81 \pm 3,80\%$ (valoarea minimă a fost de 34% și valoarea maximă a fost de 49%) în lotul I și de $39,06 \pm 3,74\%$ (valoarea minimă a fost de 32% și valoarea maximă a fost de 64%) la copiii din lotul II și valoarea medie a FE VS a fost de $70,94 \pm 4,73\%$ (valoarea minimă a fost de 63% și valoarea maximă a fost de 80%) la copiii din lotul I și de $70,0 \pm 4,50\%$ (valoarea minimă - 61% și valoarea maximă - 78%) la copiii

din lotul II. Diferențe statistice semnificative ale parametrilor ecocardiografici, în funcție de durata bolii, nu s-au notat ($p > 0.05$).

Printre cele mai frecvente modificări valvulare au fost: prezența prolapsului de valvă mitrală anterior s-a notat la 35 de copii (97,2%) din lotul I și la 33 de copii (91,6%) din lotul II; regurgitare la nivelul valvei tricuspide s-a notat la 31 de copii (86,1%) din lotul I și la 27 de copii (75%) din lotul II; regurgitare la nivelul valvei pulmonare s-a notat la 25 de copii (69,4%) din lotul I și la 24 copii (66,7%) din lotul II; indurarea valvei mitrale în ambele cazuri s-a întâlnit la 24 de copii (66,7% vs. 66,7%), iar regurgitare la nivelul valvei mitrale s-a întâlnit la 3 copii (8,3%) din lotul I și la 5 copii (13,8%) din lotul II.

Diferențe statistice semnificative ale aparatului valvular, în funcție de durata bolii, nu s-au notat la copiii cu AJI ($p > 0.05$).

Au fost analizate modificările electrocardiografice în funcție de activitatea bolii. Astfel, prezența dereglărilor de repolarizare a fost notată la 12 copii (31,5%) din lotul I (activitate înaltă a bolii) și la 11 copii (25%) din lotul II (activitate moderată sau scăzută a bolii). Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 3 copii (7,89 %) din lotul I și la 11 copii (25%) din lotul II, dintre care bloc complet de ram drept al fascicolului His a fost notat la 3 copii (7,89 %) din lotul I și la 10 copii (22,7%) din lotul II, bloc complet de ram stâng al fascicolului His nu s-a notat la niciun copil din lotul I și s-a notat la 1 copil (2,27 %) din lotul II. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 21 copii (55,2%) din lotul I comparativ cu 15 copii (34,1%) din lotul II, respectiv tahicardie s-a notat la 14 copii (36,8%) din lotul I și la 3 copii (6,81%) din lotul II ($\chi^2=11,185$, $gl=1$, $p < 0,001$); bradicardie nu s-a înregistrat la niciun copil din lotul I și s-a notat la 9 copii (20,4%) din lotul II ($\chi^2=8,731$, $gl=1$, $p < 0,005$); extrasistole ventriculare s-au notat la 5 copii (13,1%) din lotul I și la 3 copii (6,8%) din lotul II și extrasistole supraventriculare s-au notat la 2 copii (5,3%) din lotul I și nu s-a notat la niciun copil din lotul II. Au fost înregistrate următoarele modificări la nivelul ventriculului stâng: hiperfuncția VS a fost notată la 8 copii (21%) din lotul I și la 8 copii (18,2%) din lotul II; hiperfuncția VD nu s-a notat la niciun copil din lotul I și s-a notat la 1 copil (2,3%) din lotul II; hipertrofia VD nu s-a notat la niciun copil din lotul I și a fost notată la 2,3% cazuri din lotul II și hipertrofia VS nu s-a notat la niciun copil din lotul I și s-a notat 2,3% cazuri în lotul II (Fig. 3.39). Durata medie a intervalului QT la copiii din lotul I a constituit $0,34 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,29 ms și valoarea maximă a fost de 0,40 ms) și de $0,35 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,31 ms și valoarea maximă a constituit 0,43 ms) la copiii din lotul II ($F= 4,302$, $p < 0,005$). 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) la copiii din

lotul I și de $0,12 \pm 0,14$ ms (valoarea minimă – 0,11 ms și valoarea maximă 0,17 ms) la copiii din lotul II.

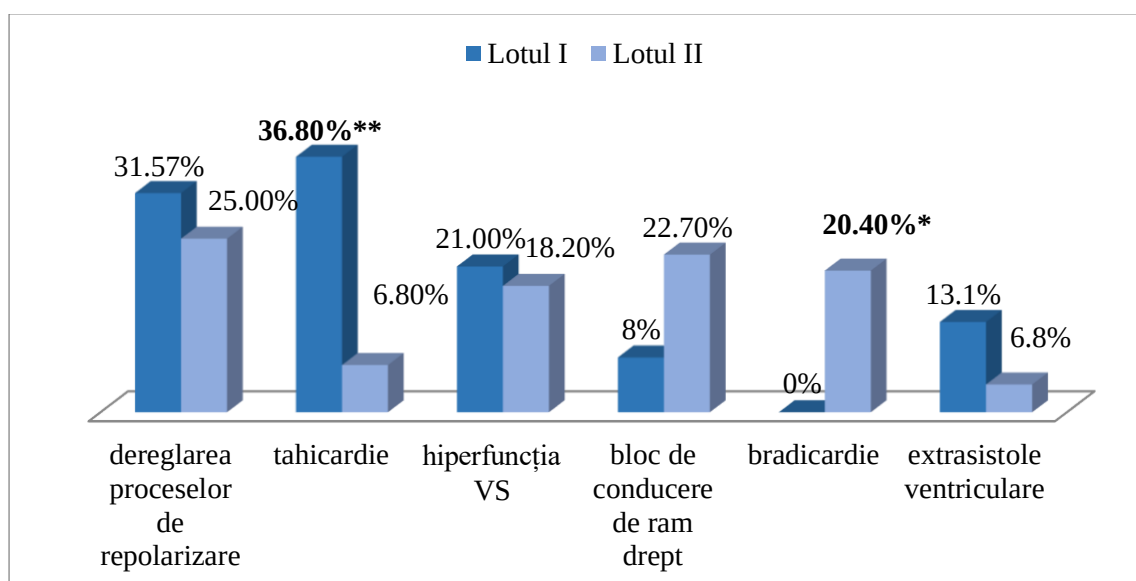


Fig. 3.39. Spectrul modificărilor electrocardiografice la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii

*Notă: Lot I – copii cu activitate înaltă a bolii; Lot II – copii cu activitate moderată sau scăzută a bolii; * - $p < 0,005$, valoare considerată semnificativă; ** - $p < 0,001$, valoare considerată înalt semnificativă*

În urma analizei modificărilor electrocardiografice la copiii cu AJI, în funcție de activitatea bolii, s-a observat o creștere a frecvenței tahicardiei la copiii cu activitate înaltă a bolii, comparativ cu copiii cu activitate moderată sau scăzută a bolii. De asemenea, a fost observată frecvența crescută a bradicardiei printre copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni, comparativ cu copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni. Astfel, putem concluziona că activitate crescută a bolii duce la apariția tahicardiei, ceea ce a fost observată și în descrierea de mai sus (corelația indicilor DAS 28 cu FCC).

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici la copiii cu AJI, în funcție de activitatea bolii, au fost următoarele: valoarea medie a diametrului anteroposterior al atrului stâng a fost de $24,62 \pm 3,42$ mm (valoarea minimă - 16 mm și valoarea maximă - 31 mm) la copiii din grupul I și de $25,87 \pm 3,62$ mm (valoarea minimă 18 mm și valoarea maximă a fost de 32 mm) la copiii din grupul II; valoarea medie a DTD VS a fost de $40,09 \pm 11,19$ mm (valoarea minimă a fost de 27 mm și valoarea maximă a fost de 98 mm) la copiii din grupul I și de $41,0 \pm 4,12$ mm (valoarea minimă a fost de 32 mm și valoarea maximă a fost de 50 mm) la copiii din grupul II; DTS VS – $22,97 \pm 3,25$ mm (valoarea minimă a fost de 16 mm și valoarea maximă a fost de 29 mm) la copiii din grupul I

și $24,89 \pm 3,22$ mm (valoarea medie a fost de 18 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din grupul II ($F = 6,331$, unde $p < 0,01$); FS VS – $40,0 \pm 3,43\%$ (valoarea minimă a fost de 35% și valoarea maximă a fost de 46%) în primul grup și de $38,92 \pm 4,0\%$ (valoarea minimă a fost de 32% și valoarea maximă a fost de 49%) la copiii din grupul II și valoarea medie a FE VS a fost de $71,32 \pm 4,25\%$ (valoarea minimă a fost de 65% și valoarea maximă a fost de 79%) la copiii din grupul I și de $69,71 \pm 4,83\%$ (valoarea minimă – 61% și valoarea maximă – 80%) la copiii din grupul II.

Printre cele mai frecvente modificări valvulare au fost: prezența prolapsului de valvă mitrală anterior – 31 de copii (91,2%) din grupul I și 37 copii (97,3%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei tricuspide – 29 de copii (85,3%) din grupul I comparativ cu 29 de copii (76,3%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei pulmonare – 27 copii (79,4%) din grupul I și la 22 copii (57,9%) din grupul II; indurarea valvei mitrale a fost de 67,6% cazuri în grupul I și de 65,7% cazuri în grupul II și regurgitare la nivelul valvei mitrale s-a întâlnit la 6 copii (17,6%) din grupul I și la 4 copii (10,5%) din grupul II.

În urma analizei modificărilor ecocardiografice, în funcție de activitatea bolii, diferențe statistice semnificative nu s-au notat ($p > 0,05$).

Modificările electrocardiografice au fost analizate și în funcție de tratamentul administrat. Astfel, modificările electrocardiografice la copiii cu AJI, în funcție de tratamentul cu corticosteroizi, au fost următoarele: prezența dereglărilor de repolarizare s-a înregistrat la 14 copii (48,3%) din grupul I (copii care au primit Gcs), comparativ cu 9 copii (17%) din grupul II (copii care nu au primit Gcs), unde $\chi^2 = 9,096$, $gl=1$ unde $p < 0,005$. Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 3 copii (10,3%) din grupul I comparativ cu 11 copii (20,7%) din grupul II, dintre care s-a notat bloc complet de ram drept al fascicolului His la 3 copii (10,3%) din grupul I și la 10 copii (18,9%) din grupul II, bloc complet de ram stâng al fascicolului His nu s-a notat la niciun copil din grupul I și s-a notat la 1 copil (1,9%) din grupul II. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 11 copii (38%) din grupul I comparativ cu 25 de copii (47,1%) din grupul II, respectiv tahicardie s-a notat la 10 copii (34,5%) din grupul I și la 7 copii (13,2%) din grupul II; bradicardie – la niciun copil din grupul I și la 9 copii (17%) din grupul II ($\chi^2 = 5,163$, $gl=1$, unde $p < 0,01$); extrasistole ventriculare s-au notat la 1 copil (3,4%) din grupul I și la 7 copii (13,2%) din grupul II și extrasistole supraventriculare nu s-au notat la niciun copil din grupul I și la 2 copii (3,8%) din grupul II. Au fost înregistrate următoarele modificări la nivelul ventriculului stâng: hiperfuncția VS – 8 copii (27,6%) din grupul I și 8 copii (15%) din grupul II; hiperfuncția VD nu s-a notat la niciun copil din grupul I și s-a notat la 1 copil (1,9%) din grupul II și hipertrofia VD – 1 copil (1,9%) și a VS la fel s-a înregistrat la 1 copil (1,9%) din grupul II, în

grupul I nu s-au înregistrat modificări (Fig. 3.40). Durata medie a intervalului QT la copiii din grupul I a constituit $0,34 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,29 ms și valoarea maximă a fost de 0,38 ms și de $0,35 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,30 ms și valoarea maximă a constituit 0,43 ms) la copiii din grupul II ($F = 3,814$, unde $p < 0,05$). Durata intervalului PR a avut o valoare medie de $0,12 \pm 0,01$ ms (valoarea minimă a fost de 0,11 ms și valoarea maximă a fost 0,16 ms) la copiii din grupul I și de $0,12 \pm 0,01$ ms (valoarea minimă – 0,10 ms și valoarea maximă 0,18 ms) la copiii din grupul II.

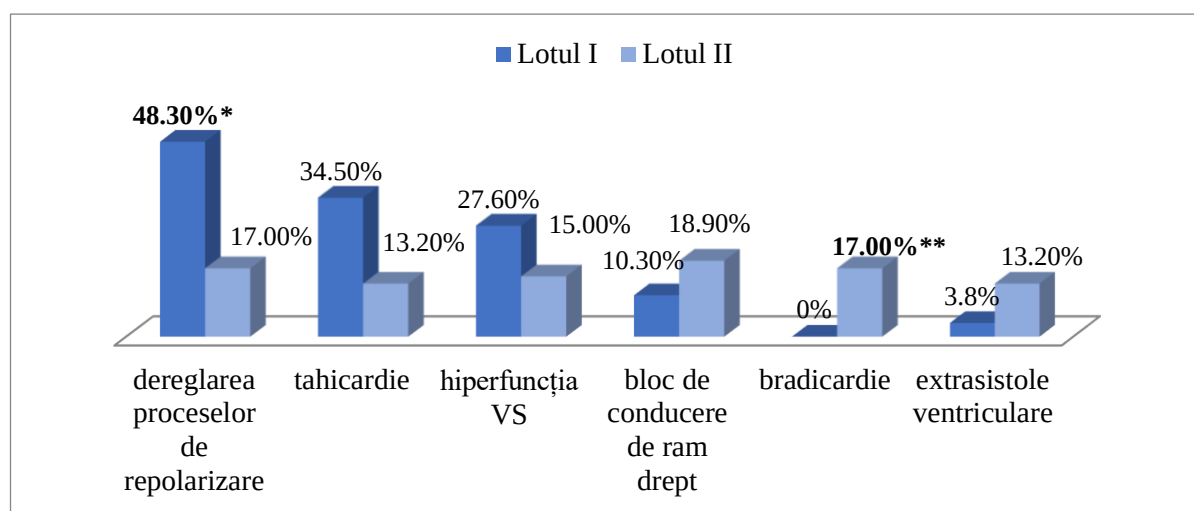


Fig. 3.40. Modificările electrocardiografice la copiii cu AII în dependență de tratamentul cu glucocorticoستيروizi

Notă: Lot I – copii care se aflau la tratament cu corticosteroizi; Lot II – copii care nu se aflau la tratament cu corticosteroizi; * - $p < 0,005$, valoare considerată semnificativă; ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

În concluzie, pacienții care au primit Gcs mai frecvent au prezentat dereglări de repolarizare în comparație cu pacienții care nu au primit Gcs. Pe de altă parte, bradicardia a fost întâlnită mai frecvent la pacienții care nu au primit Gcs în comparație cu pacienții care au primit Gcs.

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici la copiii cu AII, în funcție de tratamentul cu glucocorticoستيروizi, au fost următoarele: valoarea medie a diametrului anteroposterior al atrului stâng a fost de $24,82 \pm 3,26$ mm (valoarea minimă – 16 mm și valoarea maximă – 31 mm) la copiii din grupul I și de $25,57 \pm 3,75$ mm (valoarea minimă 18 mm și valoarea maximă a fost de 32 mm) la copiii din grupul II; valoarea medie a DTD VS a fost de $38,39 \pm 4,14$ mm (valoarea minimă a fost de 29 mm și valoarea maximă a fost de 46 mm) la copiii din grupul I și de

41,95±9,76 mm (valoarea minimă a fost de 27 mm și valoarea maximă a fost de 98 mm) la copiii din grupul II; DTS VS – 23,04±3,32 mm (valoarea minimă a fost de 17 mm și valoarea maximă a fost de 29 mm) la copiii din grupul I și 24,59±3,27 mm (valoarea medie a fost de 16 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din grupul II ($F=3,814$, unde $p < 0,05$); FS VS – 39,61±4,08% (valoarea minimă a fost de 33% și valoarea maximă a fost de 47%) în primul grup și de 39,32±3,59 % (valoarea minimă a fost de 32% și valoarea maximă a fost de 49%) la copiii din grupul II și valoarea medie a FE VS a fost de 70,71±5,14% (valoarea minimă a fost de 62% și valoarea maximă a fost de 79%) la copiii din grupul I și de 70,32±4,29% (valoarea minimă – 61% și valoarea maximă – 80%) la copiii din grupul II.

Printre cele mai frecvente modificări valvulare au fost: prezența prolapsului de valvă mitrală anterior la 27 de copii (96,4%) din grupul I și la 41 de copii (93,2%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei tricuspide – 25 de copii (89,3%) din grupul I comparativ cu 33 de copii (75%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei pulmonare – 17 copii (60,7%) din grupul I și la 32 de copii (72,7%) din grupul II; indurarea valvei mitrale – 18 copii (64,3%) din grupul I și 30 de copii (68,2%) în grupul II și regurgitare la nivelul valvei mitrale s-a notat la 6 copii (21,4%) din grupul I și la 4 copii (9%) din grupul II.

În urma analizei parametrilor ecocardiografici la copiii cu AJI, în funcție de tratamentul cu Gcs, diferențe statistice semnificative nu au fost observate ($p>0.05$).

Modificările electrocardiografice la copiii cu AJI, în dependență de tratamentul cu MTX, a fost următoarea: prezența dereglărilor de repolarizare s-a înregistrat la 12 copii (32,4%) din grupul I (copii care au primit MTX) comparativ cu 11 copii (24,4%) din grupul II (copii care nu au primit MTX). Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 4 copii (10,8%) din grupul I comparativ cu 10 copii (22,2%) din grupul II, dintre care s-a notat bloc complet de ram drept al fascicolului His la 4 copii (10,8 %) din grupul I și la 9 copii (20%) din grupul II, bloc complet de ram stâng al fascicolului His nu s-a notat la niciun copil din grupul I și s-a notata la un copil (2,2%) din grupul II. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 18 copii (48,6%) din grupul I, comparativ cu 18 copii (40%) din grupul II, respectiv tahicardie s-a notat la 9 copii (24,3 %) din grupul I și la 8 copii (17,7%) din grupul II; bradicardie - 3 copii (8,1%) din grupul I și 6 copii (13,3%) din grupul II; extrasistole ventriculare s-au notat la 5 copii (13,5%) din grupul I și la 3 copii (6,7%) din grupul II și extrasistole supraventriculare s-au notat la 2,7% copii (1 copil) din grupul I și la 2,2% copii (1 copil) din grupul II. Au fost înregistrate următoarele modificări la nivelul ventriculului stâng: hiperfuncția VS - 8 copii (21,6%) din grupul I și 8 copii (17,7%) din grupul II; hiperfuncția VD nu s-a notat la niciun copil din grupul I și s-a notat la un copil (2,2%) din grupul II și hipertrofia VD - 2,2 % cazuri (1 copil) și a VS la fel s-a înregistrat în 2,2% copii

(1 copil) din grupul II, în grupul I nu s-au înregistrat modificări. Durata medie a intervalului QT la copiii din grupul I a constituit $0,34 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,30 ms și valoarea maximă a fost de 0,40 ms și de $0,35 \pm 0,03$ ms (valoarea minimă a constituit 0,29 ms și valoarea maximă a constituit 0,43 ms) la copiii din grupul II. 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 0,16 ms) la copiii din grupul I și de $0,12 \pm 0,01$ ms (valoarea minimă – 0,11 ms și valoarea maximă 0,18 ms) la copiii din grupul II. Diferențe statistice semnificative între aceste două grupuri nu au fost notate ($p > 0.05$).

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici la copiii cu AJI, în funcție de tratamentul cu MTX, au fost următoarele: valoarea medie a diametrului anteroposterior al atrului stâng a fost de $25,22 \pm 3,0$ mm (valoarea minimă – 18 mm și valoarea maximă – 31 mm) la copiii din grupul I și de $25,33 \pm 3,9$ mm (valoarea minimă 16 mm și valoarea maximă a fost de 32 mm) la copiii din grupul II; valoarea medie a DTD VS a fost de $41,25 \pm 11,0$ mm (valoarea minimă a fost de 32 mm și valoarea maximă a fost de 98 mm) la copiii din grupul I și de $40,03 \pm 5,06$ mm (valoarea minimă a fost de 27 mm și valoarea maximă a fost de 50 mm) la copiii din grupul II; DTS VS – $23,66 \pm 3,15$ mm (valoarea minimă a fost de 17 mm și valoarea maximă a fost de 29 mm) la copiii din grupul I și $24,25 \pm 3,52$ mm (valoarea medie a fost de 16 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din grupul II ; FS VS – $39,50 \pm 3,94\%$ (valoarea minimă a fost de 33% și valoarea maximă a fost de 47%) în primul grup și de $39,38 \pm 3,67\%$ (valoarea minimă a fost de 32% și valoarea maximă a fost de 49%) la copiii din grupul II și valoarea medie a FE VS a fost de $70,59 \pm 4,87\%$ (valoarea minimă a fost de 62% și valoarea maximă a fost de 79%) la copiii din grupul I și de $70,38 \pm 4,45\%$ (valoarea minimă – 61% și valoarea maximă – 80%) la copiii din grupul II.

Printre cele mai frecvente modificări valvulare au fost: prezența prolapsului de valvă mitrală anterior – 31 copiii (96,8%) din grupul I și la 37 de copii (92,5%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei tricuspide – 26 de copii (81,2%) din grupul I comparativ cu 32 de copii (80%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei pulmonare – 17 copii (53,1%) din grupul I și 32 de copii (80%) din grupul II ($\chi^2 = 5,906$, gl=1, unde $p < 0,01$); indurarea valvei mitrale s-a notat la 20 de copii (62,5%) din grupul I și la 28 de copii (70%) din grupul II și regurgitare la nivelul valvei mitrale s-a întâlnit la 5 copii (15,6%) din grupul I și la 3 copii (7,5%) din grupul II.

În urma analizei parametrilor ecocardiografici, în funcție de tratamentul cu MTX, la copiii cu AJI, diferențe statistice valide nu au fost observate ($p > 0.05$).

Modificările electrocardiografice și parametrii ecocardiografici au fost analizați și în funcție de valoarea colesterolului total.

Nu s-au notat diferențe statistice valide ale modificărilor electrocardiografice în funcție de valorile colesterolului total la pacienții cu AJI ($p > 0.05$).

În schimb, au fost observate diferențe statistic semnificative ale parametrilor ecocardiografici, în funcție de valoare colesterolului total. Astfel, în funcție de valoarea colesterolului total, următorii parametri ecocardiografici ne-au atras o atenție deosebită: valoarea medie a DTdVS a fost de $38,89 \pm 4,39$ mm (valoarea minimă – 27 mm și valoarea maximă -46 mm) la copiii cu CT $> 5,2$ mmol/l comparativ cu $43,54 \pm 11,92$ mm (valoarea minimă – 32 mm și valoarea maximă -98 mm), unde $F = 5,678$, $p < 0,01$ și media DsVS a fost de $23,30 \pm 3,18$ mm (valoarea minimă -16 mm și valoarea maximă -29 mm) la copiii cu CT $> 5,2$ comparativ cu $25,19 \pm 3,38$ mm (valoarea minimă -18 mm și valoarea maximă -30 mm), unde $F = 5,587$, $p < 0,01$.

De asemenea, a fost efectuată și relația corelațională între parametrii ecocardiografici și valoarea CT. Dintre toți parametrii ecocardiografici examinați s-a stabilit corelație validă între colesterolul total și DdVS ($r = 0,24^*$, $p < 0,05$); DsVS ($r = 0,38^*$, $p < 0,01$) și FE VS ($r = 0,24^*$, $p < 0,05$).

Modificările electrocardiografice și parametrii ecocardiografici au fost analizați și în funcție de valoarea Hcy. Modificările electrocardiografice la copiii cu AJI în funcție de valoarea Hcy a fost următoarea: prezența dereglărilor de repolarizare s-a înregistrat la 18 copii (31,6%) din grupul I (Hcy > 12 mmol/l) comparativ cu 5 copii (20%) din grupul II (Hcy < 12 mmol/l). Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 8 copii (14%) din grupul I comparativ cu 6 copii (24%) din grupul II, dintre care s-a notat bloc complet de ram drept al fascicolului His la 7 copii (12,3%) din grupul I și la 6 copii (24%) din grupul II, bloc complet de ram stâng al fascicolului His s-a notat la un copil (1,8%) din grupul I și nu s-a notata la niciun copil din grupul II. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 27 copii (47,4%) din grupul I comparativ cu 7 copii (28%) din grupul II, respectiv tahicardie s-a notat la 15 copii (26,3%) din grupul I și la 2 copii (8%) din grupul II; bradicardie – 8 copii (14%) din grupul I și 1 copil (4%) din grupul II; extrasistole ventriculare s-au notat la 5 copii (8,8%) din grupul I și la 3 copii (12%) din grupul II și extrasistole supraventriculare s-au notat la 1,8% copii (1 copil) din grupul I și la 4 % copii (1 copil) din grupul II. Au fost înregistrate următoarele modificări la nivelul ventriculului stâng: hiperfuncția VS – 13 copii (22,8%) din grupul I și 3 copii (12%) din grupul II; hiperfuncția VD s-a notat la un copil (1,8%) din grupul I și nu s-a notat la niciun copil din grupul II și hipertrofia VD – 1,8 % cazuri (1 copil) și a VS la fel s-a înregistrat în 1,8% copii (1 copil) din grupul I, în grupul II nu s-au înregistrat modificări. Durata medie a intervalului QT la copiii din grupul I a constituit $0,35 \pm 0,03$ ms (valoarea minimă a constituit 0,29 ms și valoarea maximă a fost de 0,43 ms) și de $0,35 \pm 0,02$ ms (valoarea minimă a constituit 0,31 ms și valoarea maximă a constituit 0,42 ms) la copiii din grupul II. 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) la copiii din grupul I și de $0,12 \pm 0,01$ ms (valoarea minimă – 0,11 ms și valoarea maximă 0,17 ms) la copiii din grupul II.

Modificări electrocardiografice semnificative statistic, în funcție de valoarea Hcy, la copiii cu AJI nu au fost notate ($p > 0.05$).

Valorile medii ale parametrilor ecocardiografici la copiii cu AJI, în funcție de nivelul Hcy, au fost următoarele: valoarea medie a diametrului anteroposterior al atrului stâng a fost de $25,40 \pm 3,41$ mm (valoarea minimă – 18 mm și valoarea maximă – 32 mm) la copiii din grupul I și de $25,04 \pm 3,90$ mm (valoarea minimă 16 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din grupul II; valoarea medie a DTD VS a fost de $40,67 \pm 9,47$ mm (valoarea minimă a fost de 27 mm și valoarea maximă a fost de 98 mm) la copiii din grupul I și de $40,38 \pm 4,93$ mm (valoarea minimă a fost de 29 mm și valoarea maximă a fost de 50 mm) la copiii din grupul II; DTS VS – $23,52 \pm 3,26$ mm (valoarea minimă a fost de 16 mm și valoarea maximă a fost de 29 mm) la copiii din grupul I și $24,92 \pm 3,41$ mm (valoarea medie a fost de 18 mm și valoarea maximă a fost de 30 mm) la copiii din grupul II ; FS VS – $39,36 \pm 3,76\%$ (valoarea minimă a fost de 33% și valoarea maximă a fost de 49%) în primul grup și de $38,38 \pm 3,672\%$ (valoarea minimă a fost de 32% și valoarea maximă a fost de 45%) la copiii din grupul II și valoarea medie a FE VS a fost de $71,10 \pm 4,63\%$ (valoarea minimă a fost de 62% și valoarea maximă a fost de 80%) la copiii din grupul I și de $69,21 \pm 4,38\%$ (valoarea minimă – 61% și valoarea maximă – 77%) la copiii din grupul II.

De asemenea, s-a efectuat și relația corelațională între valoarea Hcy și parametrii ecocardiografici. Astfel, la pacienții cu AJI s-a stabilit corelația pozitivă directă între Hcy și DTSSVS ($r=0,26^*$, $p < 0,05$).

Printre cele mai frecvente modificări valvulare au fost: prezența prolapsului de valvă mitrală anterior la 45 de copii (93,7%) din grupul I și la 23 de copii (95,8%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei tricuspide – 40 de copii (83,3%) din grupul I comparativ cu 18 copii (75%) din grupul II; regurgitare la nivelul valvei pulmonare – 31 de copii (64,6%) din grupul I și 18 copii (75%) din grupul II; indurarea valvei mitrale s-a notat la 31 de copii (64,6%) din grupul I și la 17 copii (70,8%) din grupul II și regurgitare la nivelul valvei mitrale s-a întâlnit la 7 copii (14,6%) din grupul I și la 3 copii (12,5%) din grupul II.

Diferențe statistic semnificative ale modificărilor electrocardiografice și parametrilor ecocardiografici, în funcție de valoarea Hcy, la pacienții cu AJI nu au fost observate ($p > 0.05$).

Concluzii

1. Cele mai frecvente acuze din partea sistemului cardiovascular la copiii cu AJI au fost: fatigabilitate, palpitații cardiace și cardialgii. Au fost observate diferențe statistic semnificative atât în funcție de durata bolii, activitatea bolii, cât și în funcție de tratamentul administrat.
2. În urma analizei IMC, greutatei și taliei, conform tabelelor percentilice, s-au notat 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 cei 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 deficit statural (45,4% vs. 12,3%) în comparație cu pacienții care nu se aflau la tratament cu Gcs.
3. În urma studierii indicilor hemodinamici 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 statistic ($p > 0,05$).
4. Atât activitatea bolii, durata bolii, cât și tratamentul la pacienții cu AJI au o influență enormă asupra valorilor CT. Astfel, la pacienții cu activitate înaltă a bolii, durata bolii mai mare de 24 de luni și cei care au primit glucocorticosteroizi și metotrexat mai frecvent s-au notat prezența hipercolesterolemiei, observându-se totodată și corelații directe pozitive între acești parametri cu valorile crescute ale CT.
5. Valorile crescute ale Hcy la copiii cu AJI sunt determinate atât de durata bolii, activitatea bolii, cât și de tratament, fiind stabilită și relația corelațională între ele. Pacienții cu hiperhomocisteinemie prezintă o valoare medie mult mai crescută a CT în comparație cu pacienții cu valori normale ale Hcy. De asemenea, a fost observată interrelația directă între valorile Hcy și CT. Astfel, o dată cu creșterea valorilor CT cresc și valorile Hcy și invers.
6. În urma analizei modificărilor electrocardiografice la copiii cu AJI s-a constatat mai frecvent dereglarea proceselor de repolarizare, tahicardia și a fost observată frecvența crescută a bradicardiei printre copiii cu durata bolii mai mică de 24 de luni și copiii care nu au primit corticosteroizi. Diferențe semnificative statistic nu au fost notate în ceea ce privește modificările ecocardiografice.

4. AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

4.1. 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%). De menționat, că copiii 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, $p > 0,05$ (Fig.4.1).

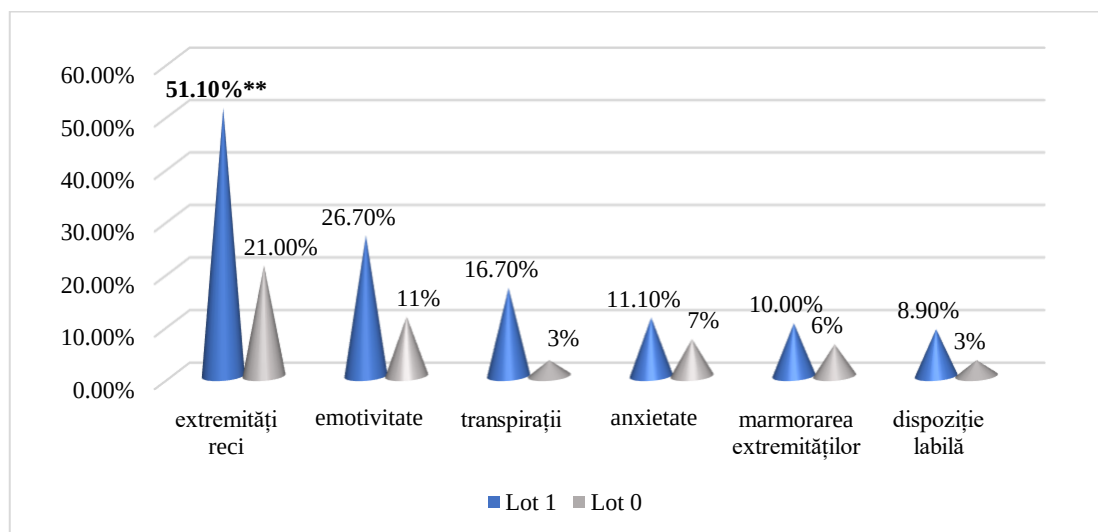


Fig. 4.1. Spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ la copiii cu AJI

*Notă: Lot 1 –copii cu artrită juvenilă idiopatică; L 0 – copii din lotul martor; ** $p < 0,01$*

Evaluarea sistemului nervos vegetativ la copiii cu AJI s-a efectuat în funcție de durata bolii, activitatea bolii și tratamentul efectuat.

În spectrul acuzelor din partea sistemului nervos vegetativ, conform duratei bolii, s-a notat: extremități reci au prezentat 61% copii 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 și excitabilitate au prezentat 2 copii (4,4%) din lotul I și 2 copii (4,6%) din lotul II (Fig. 4.2).

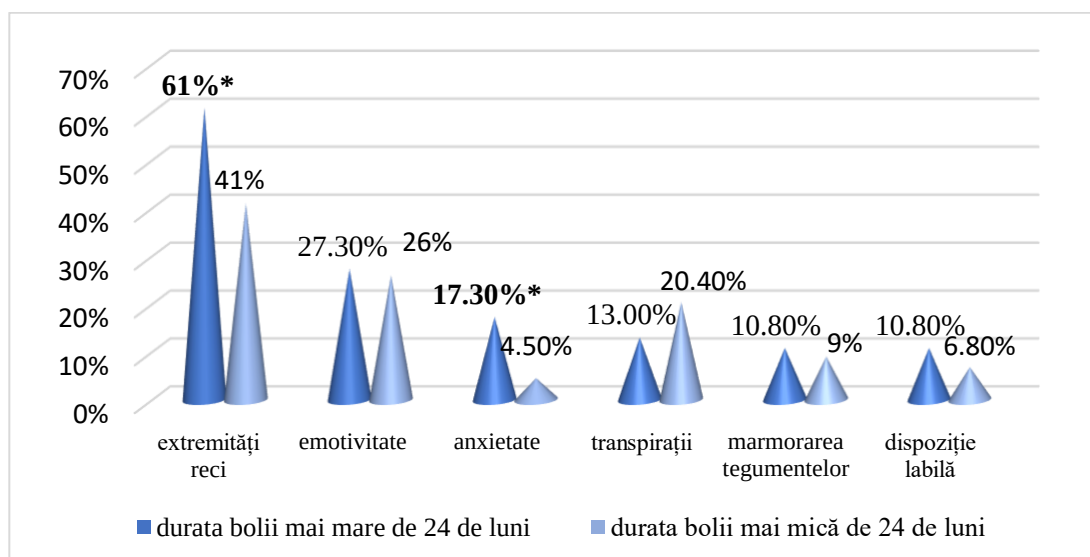


Fig. 4.2. Manifestările clinice din partea sistemului nervos vegetativ în funcție de durata bolii

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

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 (Fig.4.3).

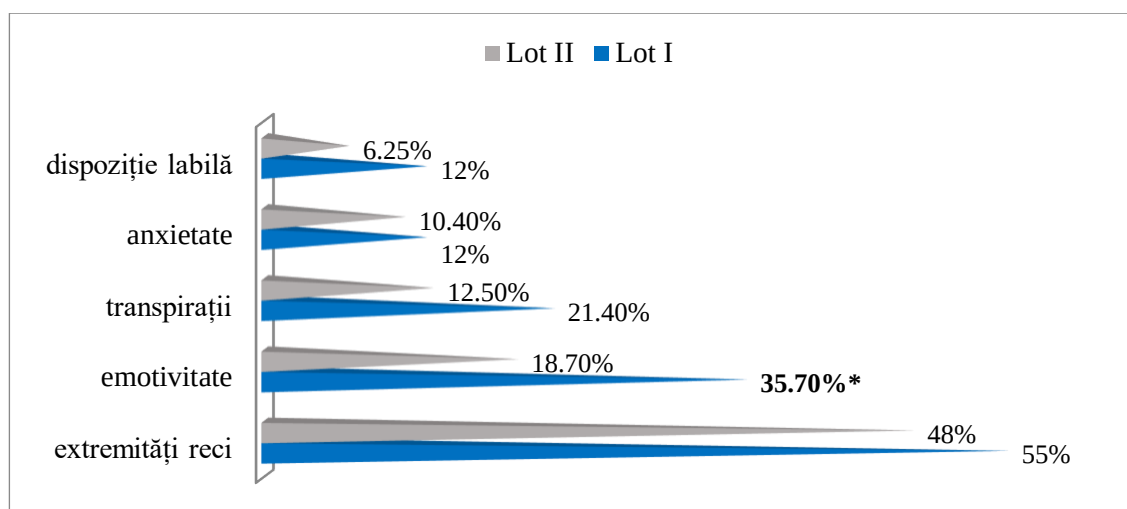


Fig.4.3. Manifestările clinice din partea sistemului nervos vegetativ în dependență de activitatea bolii

*Notă: Lot I – copii cu activitate înaltă a bolii; Lot II – copii cu activitate medie sau scăzută a bolii; *- $p < 0,05$, valoare considerată semnificativă*

În funcție de tratamentul cu glucocorticoستيروizi 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 1 copil (3%) din lotul I și 3 copii (5,2%) din lotul II (Fig.4.4).

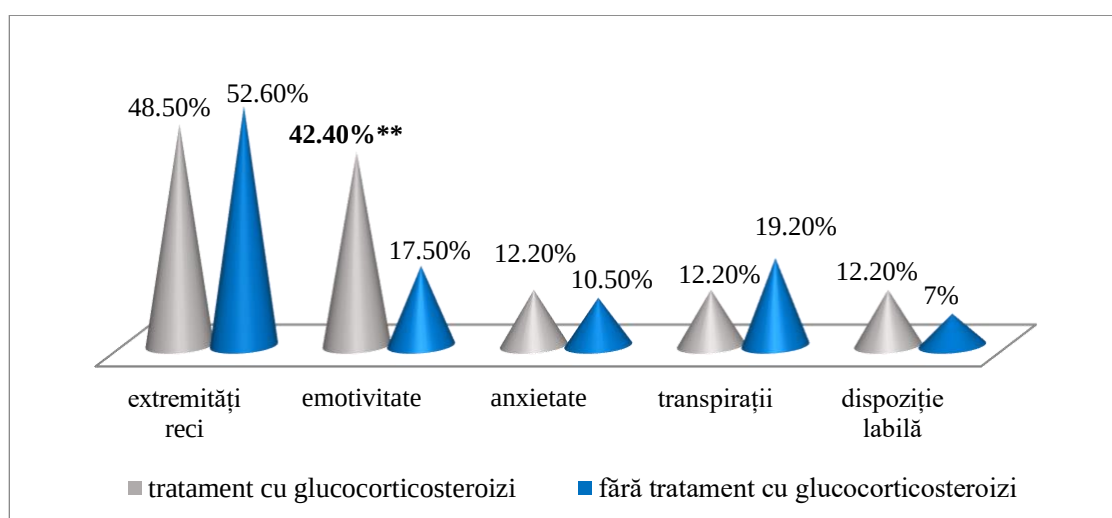


Fig. 4.4. Manifestările clinice din partea sistemului nervos vegetativ în dependență de tratamentul cu glucocorticoستيروizi

Notă: ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

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 1 copil (2%) din lotul II.

4.2. 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 - $26,51 \pm 9,08$; ΔX 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 - $29,40 \pm 7,05$ %; ΔX verticală - $0,16 \pm 0,078$ și IN verticală - $200,2 \pm 125,1$. Valoarea medie a raportului IN a fost de $2,15 \pm 1,95$ (Tab.4.1).

Tab. 4.1. Valorile medii ale parametrilor cardiointervalografiei la copiii cu AJI

Parametrii	Valoarea medie $\pm$ SD	Intervale variaționale ($V_{min.} - V_{max.}$)
M_o , orizontală	$0,67 \pm 0,15$	0,10 - 0,86
A_{mo} , orizontală (%)	$26,51 \pm 9,08$ %	0,26 - 46,0 %
ΔX , orizontală	$0,20 \pm 0,11$	0,06 - 0,40
IN, orizontală	$163,40 \pm 123,16$	42 - 495
M_o , verticală	$0,60 \pm 0,10$	0,52 - 0,96
A_{mo} , verticală (%)	$29,40 \pm 7,05$ %	18 - 42 %
ΔX , verticală	$0,16 \pm 0,07$	0,08 - 0,40
IN, verticală	$200,20 \pm 125,10$	42 - 439
IN, raportul	$2,155 \pm 1,95$	0,2 - 6,5

Notă: valorile sunt prezentate ca medie $\pm$ deviație standart pentru datele numerice; M_o - valoarea duratei mai frecvent întâlnite a intervalelor R-R; AM_o – numărul de valori ale intervalelor R-R egale cu M_o raportat la numărul total de cilcuri cardiace înregistrate în %; ΔX – variația diferențelor dintre durata intervalului R-R maximal și minimal în cele 100 de cilcuri cardiace înregistrate, IN – indicele de efort

Tonusul vegetativ inițial simpaticotonic s-a notat în 75% din cazuri și eutonice în 25% din cazuri. Reactivitate vegetativă simpaticotonică s-a menționat la 15% din copii, asimpaticotonică la 35% din copii, iar hipersimpaticotonică a fost notată la 50% copii (Fig.4.5).

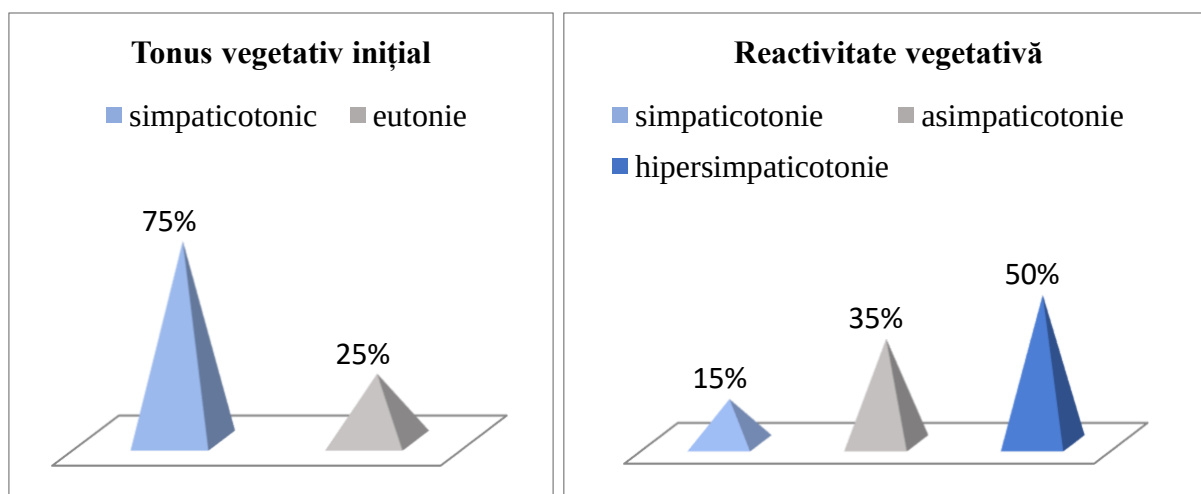


Fig. 4.5. Parametrii cardiointervalografiei la copiii cu AII

Conform parametrilor cardiointervalografiei la copiii cu AII au fost identificate corelații semnificative ale Amo orizontală și FCC ($r=0,58^{**}$, $p<0,01$) și VSH($r=0,57^{**}$, $p<0,01$). De asemenea, a fost identificată o corelație pozitivă și între parametrul ΔX orizontal și DAS 28 ($r=0,50^*$, $p<0,05$) și VSH ($r=0,56^*$, $p<0,05$).

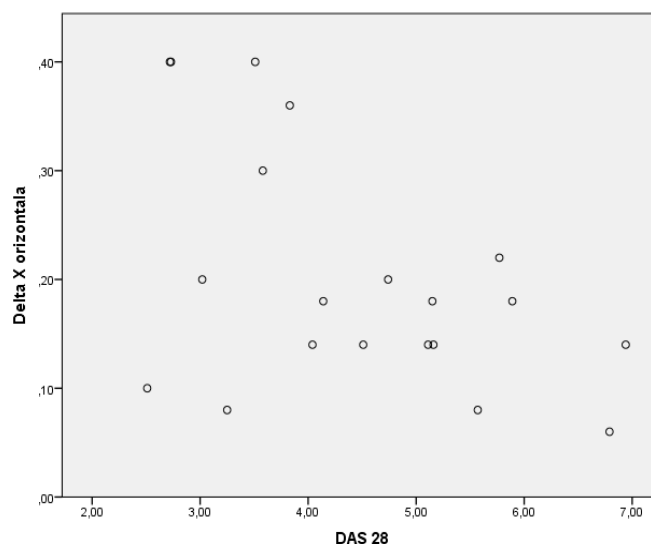


Fig. 4.6. Corelația dintre ΔX orizontal și DAS 28

Notă: ΔX – variația diferențelor dintre durata intervalului R-R maximal și minimal în cele 100 de cicluri cardiace înregistrate; DAS 28 – activitatea bolii; * - $p < 0,05$, valoare considerată semnificativă

Corelații strânse s-au notat și între parametrii Amo verticală și VSH ($r=0,65^{**}$, $p < 0,01$); PCR($r=0,60^{**}$, $p < 0,01$) și între IN verticală și Hcy ($r=0,55^*$, $p < 0,05$).

4.3. 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 [46].

Variabilitatea scăzută a ritmului cardiac (VRC), indică o reducere a funcției cardiace parasimpatice, prezicând riscul de mortalitate după infarctul miocardic (Bigger et al., 1992; La Rovere și colab., 1998) și, prin urmare, poate contribui la creșterea riscului cardiovascular observat la pacienții cu AR. Studiile efectuate, până în prezent, au arătat că VRC este redusă în AR comparativ cu controalele sănătoase (Adlan et al., 2014), deși mecanismele nu sunt pe deplin elucidate.

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

Repartizarea copiilor a fost efectuată după apartenența de gen și vârstă, astfel, fete cu vârsta cuprinsă între 6-8 ani au fost – 2 (4,4%), băieți de 6-8 ani – 3 (6,6%); fete cu vârsta cuprinsă între 9-11 ani – 4 (9%), băieți – 4 (9%) și fete cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani au fost – 24 (53,3%) și băieți – 8 (17,7%).

Valoarea medie a PNN50 a fost de $21,07 \pm 15,77$, valoarea minimă a fost de 0,0 și valoarea maximă – 73,2; valoarea medie a SDANN – $151,14 \pm 43,39$, valoarea minimă – 43,0 și valoarea

maximă – 309,0; valoarea medie a SDNN – $147,17 \pm 47,43$, valoarea minimă – 46,0 și valoarea maximă – 265,6 și valoarea medie a rMSSD a fost de $55,94 \pm 23,89$, valoarea minimă – 5,0 și valoarea maximă – 143,7.

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

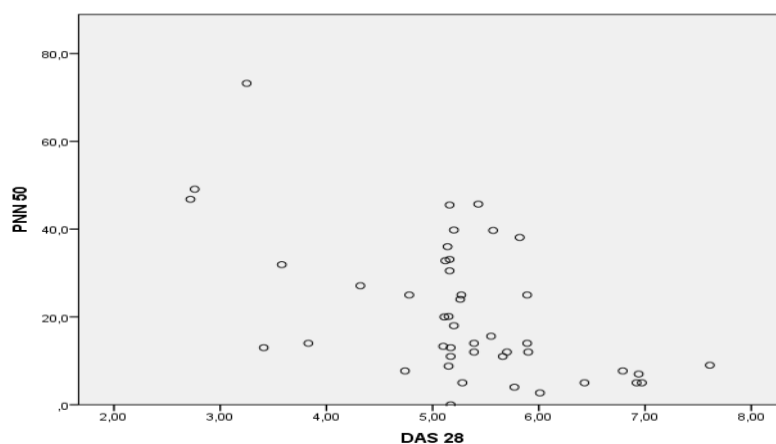


Fig. 4.7. Corelația dintre pNN50 și DAS 28

Notă: pNN50 - numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN; DAS 28- activitatea bolii;

****** - $p<0,01$, valoare considerată înalt semnificativă

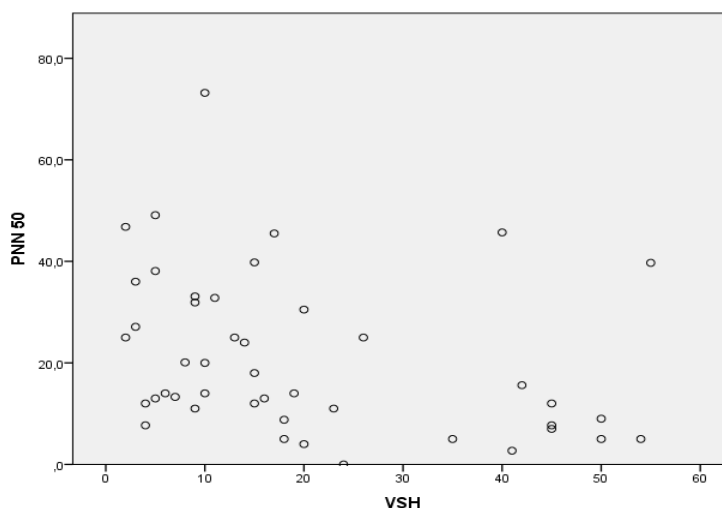


Fig. 4.8. Corelația dintre pNN50 și VSH

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

Această corelație fiind semnificativă, cunoscându-se rolul inflamator asupra scăderii PNN50. De asemenea, s-a observat interrelația dintre PNN50 și TG($r=0,297^*$, $p<0,05$) și Hcy ($r=0,398^{**}$, $p<0,01$), creșterea acestora ducând la scăderea PNN50. Este esențială și corelația dintre PNN50 și FCCmin ($r=0,343^*$, $p<0,05$); SDNN ($r=0,740^{**}$, $p<0,01$) și rMSSD($r=0,711^{**}$, $p<0,01$), scăderea PNN50 ducând la scăderea celorlalți parametri ai VRC.

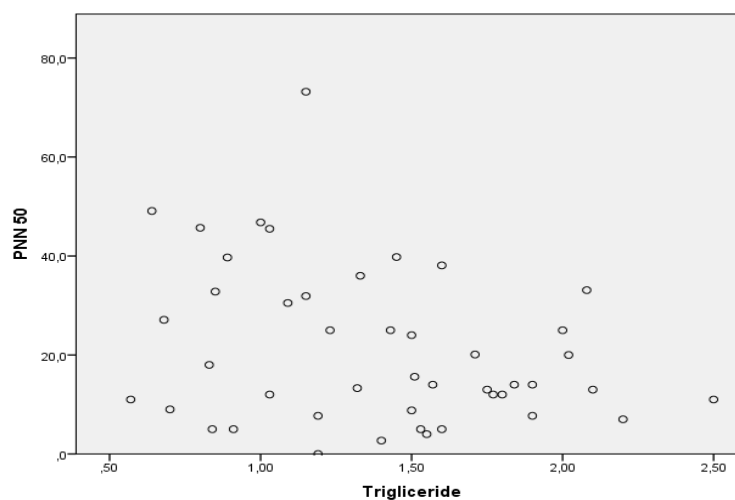


Fig.4.9. Corelația dintre pNN50 și trigliceride

Notă: pNN50 - numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN; * - $p<0,05$, valoare considerată semnificativă

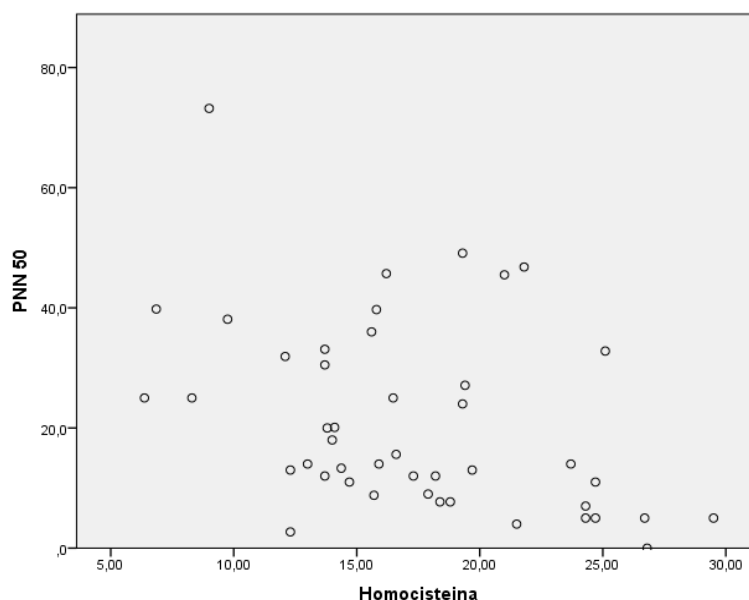


Fig. 4.10. Corelația dintre pNN50 și homocisteina

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

O corelație interesantă s-a observat între SDANN și parametrul ecocardiografic DsVS ($r=0,355^*$, $p<0,05$), de asemenea și interrelația cu alți parametri ai VRC precum SDNN ($r=0,474^{**}$, $p<0,01$) și rMSSD ($r=0,343^*$, $p<0,05$).

La aprecierea interrelației, între SDNN și parametrii de apreciere a inflamației, s-au notat o corelație pozitivă cu DAS 28 ($r=0,421^{**}$, $p<0,01$) și SVAD ($r=0,325^*$, $p<0,05$).

Alt parametru esențial al VRC fiind rMSSD, observându-se o corelație pozitivă cu SVAD ($r=0,526^{**}$, $p<0,01$), corelația cu ceilalți parametri de apreciere a inflamației fiind nesemnificativă statistic ($p>0,05$). Totodată, este esențială interrelația dintre rMSSD și nivelul Hcy, unde $r=0,295^*$, unde $p<0,05$). S-a notat și corelația cu alți indici ai VRC precum, PNN50 ($r=0,711^{**}$, $p<0,01$); SDANN ($r=0,343^*$, $p<0,05$) și SDNN ($r=0,687^{**}$, $p<0,01$).

4.3.1. Indicii variabilității ritmului cardiac în funcție de activitatea bolii, durata bolii și tratamentul administrat

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 (Tab.4.2).

Tab. 4.2. Parametrii VRC în funcție de activitatea bolii la copiii cu AJI

Parametri	DAS 28 < 5,1		DAS 28 > 5,1		F	p
	M	SD	M	SD		
PNN50	31,97	21,08	18,34	13,15	5,988	< 0,01**
SDANN	165,14	31,04	147,64	45,64	1,176	>0,05
SDNN	175,71	42,19	140,03	46,47	4,385	<0,05*
rMSSD	62,75	19,05	54,24	24,9	0,911	>0,05

Notă: DAS 28 < 5,1 – activitate moderată sau scăzută a bolii; DAS 28 > 5,1 – activitate crescută a bolii; M- valoarea medie; SD – devierea 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; * - $p < 0,05$ – valoare considerată semnificativă; ** - $p < 0,01$, valoare considerată înalt semnificativă; $p > 0,05$ – valoare nesemnificativă.

În funcție de durata bolii, valoarea medie 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 rMSSD a fost de $58,17 \pm 17,80$ (valoarea minimă – 23,0 și valoarea maximă a fost de 85,4). Diferențe statistic semnificative în funcție de durata bolii nu s-au observat ($p > 0,05$).

S-au observat diferențe statistic semnificative ale parametrilor VRC la copiii ce se aflau la tratament cu corticosteroizi, astfel, valoarea medie PNN50 a fost de $13,49 \pm 11,07$ (valoarea minimă – 0,0 și valoarea maximă – 45,7) la copiii ce administrau corticosteroizi comparativ cu $30,54 \pm 15,85$ (valoarea minimă fiind de 7,7 și valoarea maximă fiind de 73,2) la copiii ce nu se aflau la tratament cu corticosteroizi ($F=18,004$, $p < 0,001$); valoarea medie 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 corticosteroizi; valoarea medie SDNN a fost de $128,45 \pm 46,25$ (valoarea minimă – 46,0 și valoarea maximă – 253,9) la copiii care au primit corticosteroizi 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 rMSSD a fost de $44,22 \pm 18,49$ (valoarea minimă – 5,0 și valoarea maximă – 80,9) la copiii care au primit corticosteroizi comparativ cu $70,61 \pm 21,98$ (valoarea minimă – 35,2 și valoarea maximă – 143,7) la copiii care nu au primit tratament cu corticosteroizi, $F=19,132$, unde $p < 0,001$ (Tab.4.3).

Tab. 4.3. 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 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 SDANN la copiii din grupul 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 grupul II ($F=0,025$, $p > 0,05$); valoarea medie 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 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 ($F=11,325$, $p < 0,001$) (Tab.4.4).

Tab. 4.4. Parametrii VRC în funcție de tratamentul cu MTX la copiii cu AJI

Parametri	Cu MTX		Fără MTX		F	p
	M	Dev.std.	M	Dev.std.		
PNN50	15,3	12,10	31,82	16,27	15,285	< 0,001**
SDANN	151,91	49,48	149,74	30,80	0,025	>0,05
SDNN	134,09	45,36	170,87	42,76	7,052	<0,01**
rMSSD	47,93	20,7	70,47	22,92	11,325	<0,001**

Notă: cu MTX – copii care au primit metotrexat; fără MTX – copii care nu au primit metotrexat; 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

4.3. 2. Parametrii variabilității ritmului cardiac în funcție de vârstă și sex la copiii cu AJI

La fetele cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani s-a observat corelarea PNN50 cu DAS 28 ($r=0,48^*$, $p < 0,05$); Hcy ($r=0,45^*$, $p < 0,05$); FCCmax. ($r=0,53^{**}$, $p < 0,01$) și cu următorii parametri VRC: SDNN și rMSSD ($r=0,72^{**}$, $p < 0,01$; $r=0,75^{**}$, $p < 0,01$). De asemenea, s-a notat și interrelația între SDNN și DAS 28, FCC max. ($r=0,41^*$, $p < 0,05$; $r=0,55^{**}$, $p < 0,01$) și interrelația cu PNN50 și rMSSD ($r=0,72^{**}$, $p < 0,01$; $r=0,49^*$, $p < 0,05$). O corelație semnificativă a fost observată și între rMSSD și Hcy ($r=0,49^*$, $p < 0,05$); FCC max. ($r=0,53^{**}$, $p < 0,01$); PNN50 și SDNN ($r=0,75^{**}$, $p < 0,01$; $r=0,49^*$, $p < 0,05$).

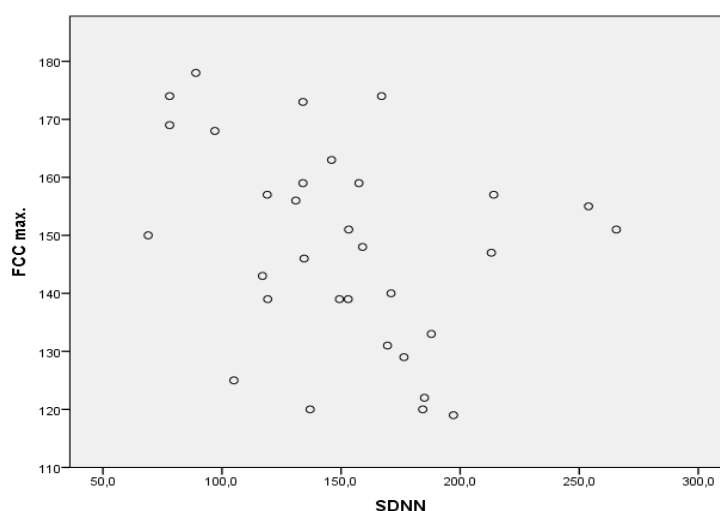


Fig. 4.11. Corelația dintre SDNN și FCC max.

Notă: FCC max. – frecvența contracțiilor cardiace maximă; SDNN - SDNN - deviația standard a tuturor intervalelor RR normale; ** - $p < 0,01$, valoare considerată semnificativă

La băieții din aceeași categorie de vârstă s-a observat corelația între PNN50 și trigliceride ($r=0,78^*$, $p < 0,05$). A fost notată corelația dintre SDANN și SDNN ($r=0,76^*$, $p < 0,05$). De asemenea, s-a observat și corelația dintre SDNN cu FCC med.; PNN50; SDANN și rMSSD ($r=0,92^{**}$, $p < 0,01$; $r=0,88^{**}$, $p < 0,01$; $r=0,76^*$, $p < 0,05$; $r=0,87^{**}$, $p < 0,01$).

La fetele cu vârstă cuprinsă între 9-11 ani a fost notată corelația dintre PNN50 și DAS 28 ($r=0,98^*$, $p < 0,05$). La această categorie de vârstă și sex a fost observată și interrelația dintre colesterolul total cu SDNN și rMSSD ($r=0,97^*$, $p < 0,05$; $r=0,97^*$, $p < 0,05$).

La băieții cu vârstă cuprinsă între 9-11 ani s-a notat corelația dintre PNN50 cu DAS 28 ($r=0,98^*$, $p < 0,05$); FCC min. ($r=0,99^{**}$, $p < 0,01$); SDANN; SDNN și rMSSD ($r=0,98^*$, $p < 0,05$; $r=0,97^*$, $p < 0,05$; $r=0,95^*$, $p < 0,05$). De asemenea, a fost observată și corelația dintre SDANN și DAS 28 ($r=0,95^*$, $p < 0,05$); FCC min. ($r=0,99^{**}$, $p < 0,01$); PNN50 și SDNN ($r=0,98^*$, $p < 0,05$; $r=0,98^*$, $p < 0,05$). S-a notat și corelația dintre rMSSD cu DAS 28 ($r=0,99^{**}$, $p < 0,01$) și PNN50 ($r=0,95^*$, $p < 0,05$).

La fetele cu vârstă cuprinsă între 6-8 ani a fost observată interrelația dintre PNN50 și DAS 28 ($r=1,0^{**}$, $p < 0,01$); CT; TG și Hcy ($r=1,0^{**}$, $p < 0,01$); SDANN; SDNN; rMSSD ($r=1,0^{**}$, $p < 0,01$). A fost notată corelația dintre SDANN și DAS 28, CT, TG, Hcy ($r=1,0^{**}$, $p < 0,01$). Corelație similară a fost observată și între SDNN, rMSSD cu DAS 28, CT, TG, Hcy ($r=1,0^{**}$, $p < 0,01$). De asemenea, s-a notat și interrelația dintre parametrii VRC, rMSSD cu SDNN, SDANN și PNN50 ($r=1,0^{**}$, $p < 0,01$).

La băieții cu vârstă cuprinsă între 6-8 ani s-a observat corelația dintre CT și PNN50 și SDNN ($r=0,99^*$, $p < 0,05$; $r=1,0^*$, $p < 0,05$). De asemenea, s-a notat și interrelația dintre PNN50 și SDNN ($r=0,99^*$, $p < 0,05$).

4.4. Rezultatele aprecierii riscului relativ la copiii cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul cercetării a fost esențial de a se determina estimarea riscului de instalare a aterosclerozei la copiii cu AJI. Astfel, a fost calculat riscul relativ (RR) pentru următorii parametri: homocisteina, colesterolul total și trigliceridele, folosind "Tabelul 2x2" și calculând indicatorii necesari cu interpretarea rezultatelor obținute. Datele obținute sunt incluse în tabelul 4.5.

Tab. 4.5. Aprecierea riscului de apariție a hiperhomocisteinemiei la copiii cu AJI față de cei neexpuși

	Copii cu AJI	Copii din lotul de control	Total
Expuși	61	15	76
Neexpuși	29	80	109
Total	90	95	185

Conform rezultatelor studiului de față, s-a obținut un risc relativ (RR) egal cu 3,0. În cazul în care riscul relativ are valori mai mari decât 1, este o indicație că între factorul de risc și apariția bolii există o legătură de corelaționare, care ar putea fi cauza declanșării bolii la cei expuși decât la cei neexpuși. Astfel, putem concluziona că pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au un risc relativ crescut în apariția hiperhomocisteinemiei la acești subiecți comparativ cu subiecții neexpuși care prezintă lotul martor.

De asemenea, a fost esențial de calculat și raportul Odds Ratio (OR) dintre cota de îmbolnăvire la cei expuși (copiii cu AJI) și cota de îmbolnăvire la cei neexpuși (copii sănătoși). În cazul nostru, $OR = 11,2$, ceea ce înseamnă că expunerea copiilor față de AJI influențează prezența hiperhomocisteinemiei. Valorile mult peste 1, arată o tendință de corelație între prezența expunerii a bolii la pacient.

Riscul relative (RR) a fost calculat și pentru hipercolesterolemie. Astfel, în baza rezultatelor obținute, putem concluziona că pacienții cu AJI, care sunt cei expuși prezintă un risc relativ moderat în apariția hipercolesterolemiei față de cei neexpuși ($RR=2,3$)[Tab.4.6].

Raportul dintre cota de îmbolnăvire la cei expuși, pacienții cu AJI și cota de îmbolnăvire la cei neexpuși (Odds Ratio) a fost egală cu 4,5. Astfel, putem concluziona că expunerea copiilor față de AJI influențează creșterea colesterolului total (hipercolesterolemia), existând o tendință moderată de corelație între ele.

Tab. 4.6. Aprecierea riscului relativ de apariție a hipercolesterolemiei la copiii cu AJI față de cei neexpuși

	Copii cu AJI	Copii din lotul de control	Total
Expuși	58	36	94
Neexpuși	32	89	121
Total	90	125	215

De asemenea, s-a efectuat și calcularea riscului relative (RR) și față de hipertrigliceridemia la subiecții expuși, copiii cu AJI și subiecții neexpuși (lotul martor). În urma calculelor s-a obținut un risc relative egal cu 1,5, ceea ce înseamnă că pacienții cu AJI manifestă un risc relative scăzut în apariția hipertrigliceridiei față de subiecții neexpuși, existând totuși o ușoară tendință de corelație între AJI și creșterea valorilor trigliceridelor (Tab.4.7).

Rezultate similar au fost obținute și în urma calculării raportului dintre cota de îmbolnăvire la cei expuși, pacienții cu AJI și cota de îmbolnăvire la cei neexpuși, unde Odds Ratio a fost egal cu 4,5. Astfel, putem concluziona că expunerea copiilor față de AJI influențează ușor creșterea colesterolului total (hipercolesterolemia), existând o ușoară tendință moderată de corelație între ele.

Tab. 4.7. Apariția riscului relativ de hipertrigliceridemie la copiii cu AJI față de cei neexpuși

	Copii cu AJI	Copii din lotul de control	Total
Expuși	13	9	22
Neexpuși	77	115	192
Total	90	124	214

În concluzie, pacienții cu AJI sunt expuși în apariția riscului față de hiperhomocisteinemie, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie

Astfel, pacienții cu AJI prezintă un risc relativ crescut față de hiperhomocisteinemie în comparație cu lotul martor. Respectiv, expunerea copiilor față de AJI influențează apariția crescută a hiperhomocisteinemiei.

De asemenea, pacienții cu AJI prezintă un risc relativ moderat față de hipercolesterolemie și un risc relativ scăzut față de hipertrigliceridemie. Astfel, a fost observată o relație de corelație între AJI și apariția hipercolesterolemiei, o ușoară tendință de creștere a fost notată pentru trigliceride.

Calcularea acestui risc este esențială pentru elaborarea recomandărilor ulterioare și argumentarea necesității investigațiilor la copiii cu AJI.

Concluzii

1. Dintre manifestările din partea sistemului nervos vegetativ cel mai frecvent s-au notat extremități reci, emotivitate, anxietate. În urma efectuării cardiointervalografiei, simpaticotonia a fost observată mai frecvent decât eutonia. Deasemenea, reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică a fost notată mai frecvent.
2. În urma analizei indicilor variabilității ritmului cardiac s-a constatat că atât durata bolii, activitatea bolii, cât și tratamentul cu glucocorticosteroizi și metotrexat influențează scăderea acestora. Au fost notate corelații invers pozitive între acești parametri și factorii de risc cardiovascular precum PCR, TG, Hcy.
3. Copiii cu artrită juvenilă idiopatică prezintă un risc relativ crescut de hiperhomocisteinemie, comparativ cu cei neexpuși și un risc relativ moderat de apariție a hipercolesterolemiei.

5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În prezent, sunt studiați mulți factori de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei. Unii dintre aceștia ar putea fi modificabili, în timp ce alții sunt nemodificabili. Lista noilor factori de risc cardiovasculari sunt într-o continuă creștere. Consecințele clinice ale procesului aterosclerotic se manifestă de obicei la populația adultă, în timp ce procesul aterosclerotic se începe în perioada copilăriei.

În ultimele decenii există un interes considerabil față de prevalența crescută a bolilor cardiovasculare la persoanele cu artrită inflamatorie. Acest risc este atribuit unei prevalențe mai mari a factorilor de risc cardiovascular tradiționali și rolul inflamației sistemice în accelerarea aterosclerozei [6].

Astfel, introducerea unor măsuri preventive adecvate la copii, în special la copiii ce aparțin grupului de risc pentru boli cardiovasculare, inclusiv copiii cu AJI, ar fi de mare importanță. Aceste măsuri pot diminua dezvoltarea procesului aterosclerotic într-un stadiu foarte timpuriu. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare care să permită evaluarea riscului de dezvoltare timpurie a aterosclerozei la copii, inclusiv la copiii cu AJI, în special datorită patogenezei similare ale aterosclerozei și AJI.

Cu toate acestea, studiile privind riscul de afectare cardiovasculară la pacienții cu AJI sunt limitate. Prin urmare, ne-am propus a elucida acest aspect la copiii cu AJI.

Explicația aterosclerozei accelerate în artrita inflamatorie poate fi parțial atribuită unei prevalențe crescute a unor factori de risc cardiovascular tradiționali. Pacienții cu artrită inflamatorie pot avea de asemenea activitate fizică redusă din cauza durerii, dizabilității, lipsei de motivație și a convingerilor de sănătate, că exercițiile fizice pot fi dăunătoare. Alți factori potențiali includ efectele secundare ale agenților farmaceutici frecvent utilizați, cum ar fi corticosteroizii și AINS [56].

De asemenea, ne-am propus să studiem prevalența atât a factorilor tradiționali cât și netradiționali de afectare a sistemului cardiovascular la copiii cu AJI.

Obezitatea este un factor de risc cunoscut pentru BCV. Dovezile referitoare la modificările IMC în AJI sunt contradictorii. Într-un studiu efectuat la 154 copii din SUA cu AJI, 18% s-au dovedit a fi obezi. Acest lucru este similar cu rata obezității la populația generală a copiilor din SUA. Pacienții cu AJI au un număr de factori de risc pentru obezitate, inclusiv rata redusă de activitate fizică și terapia cu steroizi [99,100]. În studiul prezent nu au existat diferențe

semnificative ale creșterii IMC la copiii cu AJI și lotul martor ($p > 0,05$). De asemenea, nu s-au observat creșteri ale IMC nici după gradul de activitate a bolii, durata bolii și tratamentul cu steroizi.

Mai multe studii raportează o prevalență ridicată a stării nutriționale necorespunzătoare și a unui IMC scăzut la pacienții cu AJI.

Retardul în creștere este o complicație frecventă la copiii cu AJI, conform studiile efectuate are o frecvență de la 35 până la 40 %. Ca și alte complicații ale AJI, tulburările de creștere sunt direct legate de durata bolii, gradul de activitate a bolii cât și de tratamentul cu corticosteroizi sau MTX. Prin urmare, fiind observate cazuri mai grave la copiii cu profiluri inflamatorii de lungă durată și inclusiv la copiii cu formele sistemice și poliarticulare. Inflamația cronică la copiii cu AJI poate duce la întârzierea creșterii, în același timp utilizarea glucocorticosteroizilor pentru controlul inflamației de asemenea poate duce la întârzierea creșterii sau la o creștere excesivă în greutate, ceea ce relatează studiile mai vechi [100]

Prin urmare, tulburările de creștere sunt asociate frecvent cu handicap pe termen lung la copiii cu AJI, afectând astfel calitatea vieții ulterioare.

Conform studiului prezent, durata bolii a fost un factor predilect în apariția deficitului creșterii la copiii cu AJI. Astfel, copiii cu o durată a bolii mai mare au prezentat mai frecvent retard staturo-ponderal ($<$ percentila 10) comparativ cu copiii care aveau o durată a bolii mai mică (greutatea – 30,40% vs. 16% și talia -37% vs. 11,3%). Aceste observații sunt concordante cu datele din literatură, care arată o întârziere de creștere mai mare la copiii cu durata bolii mai mare, acest lucru fiind un punct comun la toți copiii cu boli inflamatorii cronice [56].

De asemenea, un efect semnificativ asupra creșterii a fost observat la copiii care primeau tratament cu glucocorticosteroizi (45,4% vs 10,40%) și MTX (35,9% vs 13,7%). Acest rezultat vine în concordanță cu datele din literatură precum că utilizarea glucocorticoizilor induce sau agravează retardul de creștere [212]. Pe de altă parte, apetitul la acești copii poate fi afectat ca urmare a bolii inflamatorii cronice sau ca efect secundar al medicamentelor cu toxicitate gastrointestinală, cum ar fi metotrexatul [56].

Gradul de activitate a bolii de asemenea a avut un impact asupra retardului creșterii la acești copii. Copiii cu o activitate înaltă a bolii au prezentat retard staturo-ponderal în 42,2%/38% comparativ cu 8%/10,4% cazuri la copiii cu o activitate a bolii moderată sau scăzută ($p < 0,001/p < 0,005$). Ceea ce e în concordanță cu alte studii, unde deficitul staturo-ponderal a fost notat în 26- 33% cazuri la copiii cu activitate înaltă a bolii [212].

Unii cercetători, precum *Lelieveld și colab.* au examinat prevalența sedentarismului la copiii cu AJI. Autorii au observat nivele scăzute ale activității fizice la copiii cu AJI comparativ

cu lotul martor. În schimb, nu au reușit să arate nicio relație între activitatea bolii și nivelul de activitate fizică [104]. Și alte studii au întărit această constatare precum că există o activitate fizică redusă la pacienții cu AJI [106].

La pacienții din studiul prezent nu au existat diferențe semnificative statistic ale prevalenței sedentarismului printre copiii cu AJI comparativ cu lotul martor.

S-a demonstrat că starea inflamatorie cronică are un efect aditiv asupra factorilor de risc tradiționali, de exemplu, la pacienții cu hipertensiune arterială și inflamație cronică s-a observat o rigiditate crescută a peretelui arterial [213].

În prezent, există puține date cu referire la inflamația cronică asupra indicilor hemodinamici la copii. Rezultatele noastre denotă o diferență semnificativ statistică a valorilor TAs ($p < 0,05$) și TAd ($p < 0,001$) între copiii cu AJI și cei din lotul martor, valorile încadrându-se în limitele normei. Aceste rezultate sunt în conformitate cu studiul efectuat de către *Aulie HA și colab.* care de asemenea au constatat o prevalență crescută a tensiunii arteriale la copiii cu AJI comparativ cu lotul martor [213]. Rezultate similare au fost obținute și de către *Oguz și colab.*, care au atribuit aceste rezultate utilizării steroizilor și AINS care duc la retenția de sare și apă [214]. Cu toate acestea, problema a fost atent analizată de *Breda și colab.* care au evaluat valorile presiunii sistolice și diastolice la 38 copii cu AJI, rezultatele au fost semnificativ mai mari în grupul copiilor cu AJI comparativ cu lotul martor. Autorii au urmărit copiii cu AJI cu măsurători repetate la interval de 12 luni, unde au descoperit o reducere semnificativă a TA. Astfel, au sugerat că aceste rezultate ar putea fi datorate unui control mai bun al bolii [215].

Aceste date corespund surselor din literatură, despre asocierea inflamației cronice și hipertensiunea arterială la populația cu AR. Unul din studiile importante, este și studiul efectuat de către *Innala și colab.* în 2016, care a raportat prezența hipertensiunii arteriale în rândul pacienților cu AR timpurie la momentul debutului bolii, care a subliniat importanța controlului strict al tensiunii arteriale la pacienții tineri cu AR [216]. Alți autori la fel au raportat prevalența crescută a tensiunii arteriale la pacienții cu AR. În plus, autorii au raportat că hipertensiunea arterială ar fi subdiagnosticată și tratată la populația tânără, asumându-i o importanță majoră în apariția condițiilor cardiace în viitor și monitorizarea ei fiind esențială [217].

Frecvența contracțiilor cardiace s-a dovedit a fi crescută în limitele normei în multe studii. Aceste studii sunt în concordanță și cu rezultatele studiului prezent. Copiii cu AJI au avut o medie a FCC de $86 \pm 1,67$ bpm vs $83,18 \pm 0,53$ bpm la copii din lotul martor ($p < 0,005$). Diferențe semnificativ statistic ale FCC au fost notate și în funcție de activitatea bolii, astfel copiii cu grad înalt de activitate a bolii au avut o medie a FCC de $91,36 \pm 14,09$ bpm comparativ cu $81,54 \pm 16,08$

bpm la copiii cu grad de activitate moderat sau scăzut a bolii ($p < 0,005$). Această creștere ar putea fi legată de caracteristica inflamatorie a bolii, cât și de mediatorii inflamatori eliberați [22].

Este cunoscut faptul că bolile inflamatorii cronice, cum ar fi AJI prezintă un risc major de boală coronariană prematură. Dislipidemia are un rol important în procesele aterosclerotice, care pot fi legate de boala autoimună. Riscul de a dezvolta ateroscleroza crește progresiv odată cu creșterea colesterolului total și hipertrigliceridemie [109].

De asemenea, markerii inflamatori reprezintă un factor de risc în apariția leziunilor vasculare. Rezultatele mai multor studii prospective au demonstrat utilitatea VSH-ului și proteinei C reactive în prezicerea evenimentelor cardiovasculare adverse, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic. Markerii inflamatori crescuți și activitatea bolii sunt asociate independent cu morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în artrita inflamatorie [127,131].

Aceste date sunt în conformitate cu studiul nostru, unde, la copiii cu activitate crescută a bolii media VSH-ului a fost mai mare comparativ cu copiii cu activitate scăzută a bolii ($23,52 \pm 16,09$ mm/h vs $9,75 \pm 8,32$ mm/h, $p < 0,001$). Valoarea medie a proteinei C reactive, de asemenea, a fost mai mare în grupul copiilor cu activitate crescută a bolii ($42,0 \pm 60,74$ vs $9,20 \pm 29,54$, $p < 0,001$). Un impact asupra creșterii markerilor inflamatori, l-a avut și durata bolii. Prin urmare, copiii cu durata bolii mai mare de 24 de luni au avut valori medii ale VSH-ului mai mari decât cei cu durata bolii mai mică de 24 de luni ($18,36 \pm 16,51$ mm/h vs $13,27 \pm 10,9$ mm/h, $p < 0,05$). Aceste rezultate sunt în conformitate cu studiile efectuate de către *Wu și colab.* și *Sheren și colab.*, care au raportat valori crescute ale markerilor inflamatori la copiii cu AJI [113,188]. De asemenea, la copiii cu AJI incluși în studiu, s-a observat corelația pozitivă dintre valorile VSH-ului și CT ($r = 0,26$, $p < 0,05$), ceea ce e în concordanță cu datele din literatură expuse mai sus.

În 1989, *Ilowite și colab.* au fost primii care au descris un profil de lipoproteine modificat atât la pacienții cu AJI cu forme active cât și inactive [116].

Copiii cu AJI au o disfuncție a metabolismului lipidic. Această ipoteză a fost întărită și de către *Urban și colab.*, care au efectuat un studiu la 25 copii cu AJI, în debut, în absența semnelor clinice de obezitate și au evidențiat concentrații crescute ale colesterolului total și trigliceride [117].

Studiul nostru a vizat clarificarea riscului cardiovascular la copiii cu AJI și relația sa cu profilul lipidic și durata bolii, gradul de activitate a bolii, tipul tratamentului administrat. Astfel, copiii cu AJI au avut mai frecvent valori crescute ale CT comparativ cu lotul martor (64,4% vs 28,80%, $p < 0,001$). În studiul nostru nu au existat diferențe semnificative ale creșterii concentrației trigliceridelor în aceste două loturi (14,4% vs 7,20%, $p > 0,05$). Un studiu realizat de *Goncalves și*

colab. efectuat la 51 de copii cu AJI au constatat deasemenea creșteri ale CT, dar spre deosebire de studiul nostru, acești autori au notat și valori crescute ale TG [116]. *Bakkaloglu și colab.* într-un studiu cu 19 copii cu AJI, de asemenea nu au raportat valori crescute ale TG, doar a CT [118]. În studiile efectuate de către *Elizabeth și colab.* și *Thelma și colab.* nu s-au observat diferențe semnificative ale profilului lipidic la copiii cu AJI și lotul martor [113].

În prezentul studiu a fost observată corelația pozitivă între durata bolii și CT, astfel, o dată cu creșterea duratei bolii, crește și prevalența hipercolesterolemiei la copiii cu AJI ($r=0,46$, $p<0,01$). Aceste rezultate nu au fost obținute în alte studii, posibil din cauza numărului mic de pacienți și formei evolutive a bolii. În schimb, mai multe studii au raportat asocierea dintre activitatea bolii și nivelul CT la copiii cu AJI. În studiul prezent, copiii care au avut o activitate înaltă a bolii au avut valori mult mai crescute ale CT comparativ cu cei cu activitatea medie sau scăzută a bolii (83,3% vs. 47,9%, $p<0,001$), observându-se și corelația semnificativ pozitivă dintre ele ($r=0,36$, $p<0,01$). Nu au fost obținute rezultate similare și în cazul trigliceridelor ($p>0,05$). Aceste rezultate sunt în conformitate cu studiul efectuat de către *Dursunoglu și colab.* și *Thelma și colab.* care au raportat valori crescute ale profilului lipidic în funcție de activitatea bolii [113,218,219].

Utilizarea corticosteroizilor este un alt aspect neelucidat definitiv. Este cunoscut impactul glucocorticoizilor asupra profilului lipidic la copiii cu AJI. Efectul glucocorticoizilor asupra lipidelor la pacienții cu artrită inflamatorie poate fi considerat ambiguu. Pe de o parte, efectul direct al acestor agenți asupra metabolismului lipidic este pro-aterogenic, dar pe de altă parte trebuie luate în considerare și efectele antiinflamatorii ale corticosteroizilor [157]. În studiul nostru, copiii care se aflau la tratament cu glucocorticoizori au avut niveluri mai crescute ale CT comparativ cu copiii care nu se aflau la tratament cu glucocorticoizori (84,8% vs 52,6%, $p<0,001$). Aceste rezultate sunt în conformitate cu studiile efectuate de către *Thelma și colab.* care au observat creșteri ale nivelurilor CT în grupul copiilor care primeau steroizi [219]. În același timp, efectul direct al glucocorticoizilor asupra metabolismului lipidic este pro-aterogenic. Acțiunea antiinflamatorie a glucocorticoizilor poate contracara modificările lipidice cauzate de inflamație, rezultând un profil lipidic mai benign. Aceste constatări sunt în dezacord cu studiile efectuate de către *Breda și colab.* și *Vlahos și colab.* care au raportat rezultate contradictorii ale profilului lipidic, creșteri ale nivelurilor de trigliceride și niveluri scăzute ale CT la copiii cu AJI în funcție de activitatea bolii și tratamentul cu glucocorticoizori [215,220].

Hiperhomocisteinemia a fost considerată ca un factor de risc modificabil pentru bolile cardiovasculare prin diferite mecanisme, inclusiv leziuni endoteliale vasculare, stimularea proliferării celulelor musculaturii netede, stimularea peroxidării lipoproteinelor și activarea trombozei. Studiile anterioare au stabilit, de asemenea, existența unei posibile legături între

hiperhomocisteinemie, dislipidemie și ateroscleroză. În ceea ce privește Hcy, o asocierie inversă între acest aminoacid și lipoproteine a fost bine descrisă la om și diferite animale cu hiperhomocisteinemie. Hiperhomocisteinemia ar putea, de asemenea, crește riscul afecțiunilor cardiovasculare la pacienții cu dislipidemie [145].

Aceste date sunt de o importanță majoră, având în vedere că anomaliile concentrației Hcy pot fi modificate în timpul copilăriei și adolescenței, astfel, ducând la o rată de supraviețuire mai mare și la o calitate a vieții mai bună. Cu toate acestea, relația Hcy la copiii cu AJI nu a fost încă bine determinată.

În studiul de față a fost observată creșterea valorilor Hcy la copiii cu AJI comparativ cu lotul martor, 67,7% vs 15,78% ($p < 0,001$). Aceste date corespund cu alte studii, precum studiul efectuat de către *Huemer și colab.* care la fel au prezentat concentrații mai mari ale Hcy la copiii cu AJI comparativ cu lotul martor [155]. De partea opusă, studiul efectuat de către *Goncalves și colab.* nu au relatat diferențe ale concentrației Hcy la copiii cu AJI comparativ cu lotul martor [119].

Este cunoscut efectul MTX asupra metabolismului Hcy, precum ar induce creșterea sa plasmatică [21]. În cadrul studiului prezent, copiii care se aflau la tratament cu MTX au avut valori ale Hcy semnificativ crescute comparativ cu copiii care nu primeau MTX (90% vs. 50,1%, $p < 0,001$).

Aceste date sunt în concordanță cu alte studii găsite în literatură. *Van Ede și colab.* de asemenea au concluzionat că MTX poate crește concentrația plasmatică a Hcy [221]. Rezultate similare au obținut și *Goncalves și colab.*, unde au raportat că 4/5 din copiii cu concentrații crescute ale Hcy primeau tratament cu MTX [119].

Glucocorticosteroizii la fel pot interfera cu concentrația plasmatică a Hcy. Această ipoteză este susținută și de studiul de față, unde copiii cu AJI, care se aflau la tratament cu steroizi, au prezentat concentrații crescute ale Hcy în 85% cazuri comparativ cu partea opusă, copii care nu au primit doze de steroizi - 58% ($p < 0,005$).

În unele studii au fost observate corelații între concentrația plasmatică a Hcy și markerii inflamației. Astfel, *Chiang și colab.* au raportat o corelație pozitivă între VSH și concentrația Hcy [222]. Aceste date sunt în conformitate cu rezultatele obținute din studiul de față, unde au fost observate corelații pozitive între concentrația Hcy și VSH ($r = 0,41$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost observată și corelația dintre concentrația Hcy și PCR ($r = 0,26$, $p < 0,05$). De partea opusă, *Friso și colab.* nu au obținut corelații între Hcy și PCR [223]. Rezultate similare, unde nu a putut fi demonstrată corelația dintre Hcy și markerii inflamatori au raportat și *Goncalves și colab.* [119].

Ilowite și colab. au studiat copiii cu LES și au observat că, în ciuda utilizării steroizilor, creșterea concentrației Hcy a fost asociată cu gradul de activitate a bolii [224]. Această asociere a fost observată și la copiii din studiul nostru. A fost observată corelația pozitivă dintre concentrația Hcy și DAS 28 ($r=0,51$, $p<0,01$). De asemenea, a fost observată și corelația pozitivă dintre Hcy și SVAD ($r=0,30$, $p<0,01$). La copiii cu AJI acest lucru nu a fost pe deplin elucidat. Astfel, în studiile efectuate de către *Urban și colab.* și *Goncalves și colab.* nu au fost raportate corelații pozitive între Hcy și activitatea bolii [117,119]. Aceste date discrepante se pot datora numărului mic de pacienți în aceste studii, gradul de activitate a bolii, cât și durata bolii.

Există câteva studii clinice care demonstrează legătura posibilă între homocisteină și căile metabolismului lipidic. În studiul prezent, a fost observată corelația pozitivă între concentrația plasmatică a Hcy și CT ($r=0,26$, $p<0,05$). Nu au fost observate corelații între trigliceride și homocisteină. Corelații similare între homocisteină și colesterol total au fost raportate și de către *Urban și colab.* [117].

Anan și colab. au raportat date contradictorii cu cele observate în studiul de față, homocisteina a fost asociată cu trigliceride, dar nu cu colesterolul total [225].

Într-un alt studiu, prevalența hiperhomocisteinемiei în grupul cu pacienților cu hiperlipidemie a fost raportată fiind mai mare comparativ cu cea de control [226].

Cu toate acestea, nu toate studiile au găsit corelații între hiperhomocisteinemie și profilurile lipidice. *Yadav și colab.* au raportat că nu a existat nicio corelație semnificativă între homocisteină, colesterol total și trigliceride la 60 de subiecți testați [227].

În timp ce studiile care examinează asocierea dintre hiperhomocisteinemie și profilurile lipidice la om au avut concluzii mixte, cele mai consistente constatări indică faptul că homocisteina crescută este asociată cu creșterea colesterolului total și/sau trigliceridelor care sunt în concordanță cu rezultatele prezentului studiu.

Datele clinice și epidemice, referitoare la homocisteină și profilul lipidic, sunt foarte limitate. În plus, majoritatea cercetărilor anterioare s-au adresat pacienților cu boală cardiovasculară sau cu risc crescut precum diabet zaharat. Prin urmare, există puține date fiabile despre acest fenomen la copii.

Dezechilibrul sistemului nervos autonom a fost observat în numeroase boli autoimune cronice, inclusiv artrita reumatoidă. Disfuncția autonomă, activitatea crescută a tonusului simpatic și scăderea tonusului parasimpatic a fost asociată cu un risc crescut de BCV [26].

Cu toate acestea, există puține date referitor la factorii care contribuie la disfuncția sistemului autonom la populația cu o sarcină inflamatorie înaltă pe termen lung, cum ar fi pacienții cu artrită inflamatorie.

Evaluarea relației dintre factorii de risc, variabilitatea ritmului cardiac și BCV la copiii cu AJI nu este studiată până în prezent. Studiul actual relevă corelația indicilor VRC cu factorii individuali de risc de BCV în AJI.

În concordanță cu alte studii, în prezentul studiu s-a găsit o asociere între indicii VRC și trigliceride, având în vedere asocierea dintre metabolismul lipidic și SNV. Astfel, s-a observat corelația inversă între pNN50 și trigliceride ($r=0,297$, $p<0,05$). De asemenea, a fost observată și corelația inversă între PNN50 și homocisteină. Asociere mai puțin întâlnită în literatura de specialitate.

Sunt studii care nu au găsit o asociere între procesul inflamator, gradul de activitate a bolii și SNV în AR. Unele studii au raportat asocierea PCR cu disfuncția SNV. Similar cu inflamația, activitatea bolii (DAS 28) a fost asociată cu o funcție scăzută a SNV [82,168].

Mecanismele care stau la baza reducerii indicilor VRC observați în AR au rămas până în prezent obscure. Un mecanism ar fi implicarea citokinelor inflamatorii, care pot duce la scăderea indicilor VRC prin intermediul mai multor căi. *Fairchild și colab.* și *Takagishi și colab* au administrat intraperitoneal citokine proinflamatorii la șoareci și au observat scăderea unui indice parasimpatic al VRC (SDNN) [228,229].

În studiul de față am observat o asociere inversă între indicii VRC și markerii inflamatori. În alte studii, precum studiul efectuat de către *Aeschbacher și colab.* au fost raportate asocieri strânse între PCR și indicii VRC[230]. S-a constatat o puternică relație independentă și inversă între durerea raportată și VRC.

Aceste concluzii sunt în linii mari conform studiilor care au arătat că VRC este redusă în condiții de durere cronică. Unul din studiile în cauză, este și studiul efectuat de către *Tracy și colab.*, care au raportat o asociere inversă între durerea cronică și scăderea indicilor VRC, pNN50 și SDNN [231]. Mai mult, durerea indusă experimental la subiecții sănătoși determină o reducere a indicilor VRC consecventă cu scăderea activității cardiace parasimpatice, precum în studiul efectuat de către *Koenig și colab.* [168].

Studiile anterioare care au evaluat o corelație între caracteristicile bolii și VRC au arătat rezultate variabile și contradictorii. *Anichkov și colab.* au obținut corelații semnificative ale SDNN și SDANN cu numărul articulațiilor tumefiate, DAS 28 și durata bolii [84]. În studiul efectuat de către *Kumar și colab.* au scăzut semnificativ indicii VRC odată cu creșterea activității bolii, creșterea vârstei la pacienții cu AR [61]. Relațiile dintre VRC și caracteristicile bolii nu pot fi explicate complet, având în vedere datele insuficiente disponibile până în prezent.

Studiul prezent a demonstrat un control simpatic crescut al inimii, așa cum a fost observat și în alte boli autoimune.

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 perinatology*, 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 “NTestemițanu,”* 2009, nr. 3(10), pp. 84-88. ISSN 1857-1719.
- [6] ARANDA-VALERA, 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., 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] KEREEKES, 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
 - [12] BUȘU, T., REVENCO, N. Afectarea cordului în Artrita Idiopatică Juvenilă. In: *Anale științifice ale USMF "N. 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., J.I.A., 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.
 - [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.
 - [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.
 - [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.

- [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.
- [23] ANDERSSON, U; TRACEY, KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity. In: *Journal of Experimental Medicine*, 2012, vol.209(6),pp.1057-68. DOI: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.
- [25] EVANS, S., SEIDMAN, L.C., TSAO, J.C.I. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children.In: *J Pain Res*, 2013;vol.6, pp.449-57.DOI: 10.2147/JPR.S43849.
- [26] MILOVANOVIĆ, B., STOJANOVIĆ, L., MILIĆEVIĆ, N. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. In: *Srp Arh Celok Lek*, 2010;vol.138, pp.26–32.DOI: 10.2298/sarh1002026m.
- [27] ARTS, E.E.A., FRANSEN, J., BROEDER, A.A.D. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. In:*Ann Rheum Dis*, 2015;vol.74, pp.998–1003. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204531.
- [28] BARUT, K., ADROVIC, A., ŞAHIN, S. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Balkan Med J*, 2017;vol.34, pp.90–101. DOI:10.4274/balkanmedj.2017.0111.
- [29] PRAKKEN, B., ALBANI, S., MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. In: *The Lancet*, 2011;vol.377, pp.2138–2149. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.
- [30] BARSALOU, J., BRADLEY, T.J., SILVERMAN, E.D. Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological diseases. In: *Arthritis Res Ther*, 2013; vol.15(3), p.212. DOI: 10.1186/ar4212.
- [31] PICARELLI, M.M., DANZMANN, L.C., GRUN, L.K. Arterial stiffness by oscillometric device and telomere length in juvenile idiopathic arthritis with no cardiovascular risk factors: a cross-sectional study. In: *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;vol.15(1),p.34. DOI: 10.1186/s12969-017-0165-1.
- [32] TAMARA, H. Rolul unor particularități morfologice ale aortei în afectarea ei aterosclerotică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*, 2008; vol.2(16), pp.62–66. ISSN 1857-0011.
- [33] PANFILE, E., IVANOV, V., ȘTIRBUL, A. Ateroscleroza și procesul inflamator imun. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*, 2010; vol.2 (25), pp.132–136. ISSN 1857-0011.

- [34] VASILE, A., EREMEI, Z., STANISLAV, G. Unele aspecte în patogenia aterosclerozei. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*, 2005; .vol. 2(2), pp.37–43. ISSN 1857-0011.
- [35] IVANOV, M., PLUGARU, A. Inflamația în patologia coronariană. In: *Buletinul Academiei de științe a Moldovei Științe Medicale*, 2019, vol.1 (61), pp. 79–83. ISSN 1857-0011.
- [36] ALFARISI, H.A.H., MOHAMED, Z.B.H., IBRAHIM, M. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. In: *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2020, vol.7, pp.116–125. DOI:10.1080/2314808x.2020.1769913.
- [37] DAIBER, A., STEVEN, S., WEBER, A. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. In: *Br J Pharmacol*, 2017, vol.174(12), pp.1591-1619. DOI: 10.1111/bph.13517.
- [38] MUDAU, M., GENIS, A., LOCHNER, A. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. In: *Cardiovasc J Afr*, 2012, vol. 23, pp.222–231.DOI: 10.5830/CVJA-2011-068.
- [39] DEL RINCÓN, I; BATTAFARANO, D.F., RESTREPO, J.F. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheumatol*, 2014, vol. 66, pp. 264–272.DOI: 10.1002/art.38210.
- [40] DI MINNO, MND; AMBROSINO, P. LUPOLI, R. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. In: *Eur J Intern Med*, 2015, vol.26, pp. 835–842. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.016.
- [41] SPAGNOLI, LG; BONANNO, E; SANGIORGI G. Role of Inflammation in Atherosclerosis. In: *Journal of Nuclear Medicine*, 2007, vol.48, pp. 1800–1815. DOI: 10.2967/jnumed.107.038661. Epub 2007 Oct 17.
- [42] STEYERS, CM; MILLER, FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. In: *Int J Mol Sci*, 2014, vol.15, pp.11324–11349. DOI: 10.3390/ijms150711324.
- [43] THEOFILIS, P; SAGRIS, M; OIKONOMOU, E. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. In: *Biomedicines*, 2021, vol.9(7), p. 781. DOI: 10.3390/biomedicines9070781.
- [44] DE GROOT, L; JAGER, NA; WESTRA, J. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? In: *Rheumatology (United Kingdom)*, 2015, vol. 54, pp. 1257–1261.DOI: 10.1093/rheumatology/keu459.
- [45] TOYOSHIMA, Y; YAJIMA, N; NEMOTO, T. Relationship between disease activity level and physical activity in rheumatoid arthritis using a triaxial accelerometer and self-reported

- questionnaire. In: *BMC Res Notes*, 2021, vol.14(1), p.242. DOI: 10.1186/s13104-021-05666-w.
- [46] VERVERS, FA; EIKENDAL, ALM; KOFINK, D. Preclinical Aortic Atherosclerosis in Adolescents With Chronic Disease. In: *J Am Heart Assoc*, 2022, vol.11.DOI: 10.1161/JAHA.122.024675.
- [47] GROSU, A; IVANOV, V; ANTON, E. Ateroscleroza preclinică: disfuncția endotelială, intima-media, rigiditatea vasculară. In: *Curierul Medical*, 2011, vol.322, pp. 67–70. ISSN 1875-0666.
- [48] MORIYA, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. In: *J Cardiol*, 2019, vol.73, pp. 22–27. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
- [49] ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. In: *Nature*, 1993, vol.362, pp.801–809. DOI: 10.1038/362801a0.
- [50] CAVALLI, G; FAVALLI, EG. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: impact of classic and disease-specific risk factors. In: *Ann Transl Med*, 2018, vol. 6, p. S82. DOI: 10.21037/atm.2018.10.72.
- [51] GIACHI, A; CUGNO, M; GUALTIEROTTI, R. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve the cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis. In: *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1012661.
- [52] GREENBERG, JD; KREMER, JM; CURTIS, JR. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis*, 2011, vol. 70, pp. 576–582. DOI: 10.1136/ard.2010.129916.
- [53] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. In: *Practice Guideline*, 2011; vol.128(5), pp.S213-56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.
- [54] GUHA, S; HALDAR, A; CHOUBEY, A. Premature atherosclerosis in Indian children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A cross-sectional study. In: *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2021, vol.50(1), pp. 32–37.DOI: <http://dx.doi.org/10.4038/slch.v50i1.9399>.
- [55] NAPOLI, C; DE NIGRIS, F; WELCH, JS. Maternal Hypercholesterolemia During Pregnancy Promotes Early Atherogenesis in LDL Receptor-Deficient Mice and Alters Aortic Gene Expression Determined by Microarray. In: *Circulation*, 2002, vol.105 (11), pp. 1360–1367. DOI: 10.1161/hc1102.106792.
- [56] COULSON, EJ; GOFF, I. Review Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2013, vol.52(7), pp.1163-1171. DOI: 10.1093/rheumatology/ket106.

- [57] PRASAD, M; HERMANN, J; GABRIEL, SE. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. In: *Nat Rev Cardiol*, 2015, vol. 12(3), pp.168-176. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.206.
- [58] MAKAVOS, G; VAROUDI, M; PAPANGELOPOULOU, K. Echocardiography in Autoimmune Rheumatic Diseases for Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Complications. In: 2020, vol. 56 (9), p.445. DOI: 10.3390/medicina56090445.
- [59] LAZZERINI, PE; CAPECCHI, PL; LAGHI-PASINI, F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. In: *Eur Heart J*, 2017, vol.38(22), pp. 1717-1727. DOI 10.1093/eurheartj/ehw208.
- [60] MASOUD, S; LIM, PB; KITAS, GD. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. In: *World J Cardiol*, 2017, vol. 9, pp. 562-573. DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562.
- [61] KUMAR, PATEL KH; JONES, TN; SATTLER. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, vol. 319, pp. H1008–H1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020.
- [62] BEHBAHANI, S; SHAHRAM, F. Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: A methodological review. In: *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 2020, vol.48, pp. 312–327. DOI: 10.5543/tkda.2019.21112.
- [63] KOCA, B; BAKARI, S; KASAPÇOPUR, Ö. P Wave Dispersion in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients With Diastolic Dysfunction. In: *Iran J Pediatr*, 2012, vol.22, pp. 512-518. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3533153/pdf/IJPD-22-512.pdf>.
- [64] PARK, E; ITO, K; IQBAL, R. Prospective changes in diastolic function in patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Res Ther*, 2022, vol. 24, p. 184. DOI: 10.1186/s13075-022-02864-0.
- [65] DANIEL, F; XINYU, T; SUKESH, S. Pericardial effusion in children admitted with juvenile idiopathic arthritis: A multicenter retrospective cohort study from the pediatric health information system. In: *Archives of Rheumatology*, 2023, vol. 38, pp.1-9. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9690.
- [66] KOCA, B; SAHIN, S; ADROVIC, A. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. In: *Rheumatol Int*, 2017, vol.37, pp. 137–142. DOI: 10.1007/s00296-016-3534-z.
- [67] DEL GIUDICE, E; DILILLO, A; TROMBA, L. Aortic, carotid intima-media thickness and flow- mediated dilation as markers of early atherosclerosis in a cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. In: *Clin Rheumatol*, 2018, vol. 37, pp. 1675–1682. DOI: 10.1007/s10067-017-3705-7.

- [68] REVENCO, N; BOGONOVSKI, L. Aspectele electrocardiografice și ecocardiografice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2016, vol. 66, pp. 61–64. ISSN 1729-8687.
- [69] MAIONE, S; VALENTINI, G; GIUNTA, A. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. In: *Cardiology*, 1993, vol. 83, pp. 234–239. DOI: 10.1159/000175975.
- [70] WISŁOWSKA, M. Echocardiography in Rheumatoid Arthritis (RA). Establishing Better Standards of Care in Doppler Echocardiography, Computed Tomography and Nuclear Cardiology. 2011. DOI: 10.5772/25180.
- [71] PRAKASH, R; ATASSI, A; POSKE, R. Prevalence of pericardial effusion and mitral-valve involvement in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. An echocardiographic evaluation. In: *N Engl J Med*, 1973, vol. 289, pp. 597–600. DOI: 10.1056/NEJM197309202891201.
- [72] MACDONALD, WJ; CRAWFORD, MH; KLIPPEL, JH. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. In: *Am J Med*, 1977, vol. 63, pp. 890–896. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90542-3.
- [73] NOMEIR, AM; TURNER, R; WATTS, E. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. In: *Ann Intern Med*, 1973, vol. 79, pp. 800–806. DOI: 10.7326/0003-4819-79-6-800.
- [74] TOUMANIDIS, ST; PAPAMICHAEL, CM; ANTONIADES, LG. Cardiac involvement in collagen diseases. In: *Eur Heart J*, 1995, vol. 16, pp. 257–262. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060893.
- [75] PAN, L; WANG, T. Features of cardiac remodeling in Patients with Acute Coronary Syndrome Complicated with Rheumatoid Arthritis. In: *Sci Rep*, 2017, vol. 7, pp.1-6. DOI: 10.1038/s41598-017-11123-1.
- [76] SAADATI, N., MOOSAVI, M. Evaluation of heart dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology Research*, 2018, vol. 3, pp. 101–106. ISSN: 2476-5856.
- [77] BELLOCCHI, C., CARANDINA, A., MONTINARO, B. The Interplay between Autonomic Nervous System and Inflammation across Systemic Autoimmune Diseases. In: *Int J Mol Sci*, 2022, vol. 23, p.2449. DOI:10.3390/ijms23052449.
- [78] LILIA, R., NINEL, R. Influența sistemului nervos vegetativ asupra ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală și tulburări funcționale cardiace. In: *Buletin de Perinatologie*, 2009, nr.1, pp.35–39. ISSN 1810-5289.

- [79] ADLAN, AM., PATON, JFR., LIP ,GYH., et al. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis. In: *Journal of Physiology*, 2017, vol. 595, pp. 967–981. DOI: 10.1113/JP272944.
- [80] MARTELLI, D., MCKINLEY, MJ., MCALLEN, RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: A critical review. In: *Auton Neurosci*, 2014, vol. 182, pp.65-69. DOI:10.1016/j.autneu.2013.12.007.
- [81] SUZUKI, K., HAYANO, Y., NAKAI, A., et al. Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes. In: *J Exp Med*, 2016, vol. 213, pp. 2567–2574. DOI: 10.1084/jem.20160723.
- [82] THANOU, A., et al. Impact of heart rate variability, a marker for cardiac health, on lupus disease activity. In: *Arthritis Res Ther*, 2016, vol.18, p.197. DOI: 10.1186/s13075-016-1087-x.
- [83] MCALLEN, RM., et al. The interface between cholinergic pathways and the immune system and its relevance to arthritis. In: *Arthritis Res Ther*, 2015, vol.17, p.87. DOI: 10.1186/s13075-015-0597-2.
- [84] ANICHKOV, DA., SHOSTAK, NA., IVANOV, DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. In: *Int J Clin Pract*, 2007, 61, pp. 777–783. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x.
- [85] DANILIN, L.K., et al. Heart rate and heart rate variability in patients with chronic inflammatory joint disease: the role of pain duration and the insular cortex. In: *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, vol. 23, pp. 1–12. DOI: 10.1186/s12891-022-05009-1.
- [86] MATUSIK, P.S., MATUSIK, P.T., STEIN, P.K. Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and methodological considerations. In: *Lupus*, 2018, vol. 27, pp. 1225–1239. DOI: 10.1177/0961203318771502.
- [87] BAŞARAN, Ö., et al. Heart rate variability in juvenile systemic lupus erythematosus patients. In: *Turkish Journal of Pediatrics*, 2019, vol.61, pp. 733–740. DOI: 10.24953/turkjpmed.2019.05.012.
- [88] MAHMOOD, S.S., et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. In: *Lancet*, 2014, vol. 383, pp. 999–1008. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- [89] Elena, S., Liviu, G., Alexandra, G. Semnificația factorilor de risc în bolile cardiovasculare. Elaborare metodică. Chișinău. 2017. ISBN: 978-9975-139-04-5.
- [90] CRIVOI, A., et al. Dereglările cardiovasculare și factorii ce le condiționează. In: *Integrare prin cercetare și inovare Științe naturale, exacte și ingineresti.*, 2013, pp. 6–8.

- [91] PERK, J., ET AL. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). In: *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, pp. 1635–1701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
- [92] MAGNUSSEN, C.G., SMITH, K.J., JUONALA, M. What the Long Term Cohort Studies that Began in Childhood Have Taught Us about the Origins of Coronary Heart Disease. In: *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2014, vol.8, pp.1–10. DOI: 10.1007/s12170-014-0373-x
- [93] CROWSON, C.S., et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. In: *Am J Cardiol*, 2012, vol. 110, pp. 420–424. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.044.
- [94] WAHLIN, B., et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. In: *Ann Rheum Dis*, 2016, vol. 46, pp. 130–137. DOI: 10.3899/jrheum.171008.
- [95] CORRALES, A., et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis*, 2013, vol. 72, pp. 1764–1770. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203688.
- [96] CROWSON, C.S., et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis*, 2018, vol. 77, pp. 48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
- [97] BERENSON. G.S., SRNIVASAN, ,R. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: The Bogalusa Heart Study. In: *Neurobiol Aging*, 2005, vol.26, pp. 303–307. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.009.
- [98] ARONOV, A., et al. Cardiovascular disease risk evaluation impact in patients with rheumatoid arthritis. In: *Am J Prev Cardiol*, 2022, vol. 12. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100380.
- [99] PELAJO, C.F., LOPEZ-BENITEZ, J.M., MILLER, L.C. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. In: *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, vol. 10, p.3. DOI: 10.1186/1546-0096-10-3.
- [100] AGNA, N., et al. Association of body mass index with Juvenile Idiopathic Arthritis disease activity: a Portuguese and Brazilian collaborative analysis. In: *Acta Reumatol Port*, 2021, vol.46, pp.7-14. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811486/>.

- [101] METSIOS, G.S., et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. In: *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 2009, vol. 16, pp. 188–194. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283271ceb.
- [102] BOHR, A.H., et al. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. In: *Pediatric Rheumatology*, 2016, vol. 14, p.3. DOI: 10.1186/s12969-015-0061-5.
- [103] HERNÁNDEZ, V., FERRAZ-AMARO, I., DÍAZ-GONZÁLEZ, F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2014, vol. 53, pp. 722–731. DOI: 10.1093/rheumatology/ket422.
- [104] LELIEVELD, O.T.H.M., et al. Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. In: *Arthritis Care Res*, 2008, vol.59, pp. 1379–1384. DOI: 10.1002/art.24102.
- [105] QVARFORDT, M., ANDERSSON, M.L.E., LARSSON, I. Factors influencing physical activity in patients with early rheumatoid arthritis: A mixed-methods study. In: *SAGE Open Med*, 2019, vol.7. DOI: 10.1177/2050312119874995.
- [106] RISUM, K., et al. Physical activity in patients with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis diagnosed in the era of biologics: A controlled cross-sectional study. In: *Pediatric Rheumatology*. 2018, vol.16, p.64. DOI: 10.1186/s12969-018-0281-6.
- [107] TAKKEN, T., et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008, vol. 44(3), pp.287-297. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762738/>.
- [108] BOYER, J.F., et al. Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: results from a French multicenter cohort. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012, vol.64, pp. 872–880. DOI: 10.1002/acr.21623. Epub 2012 Jan 24.
- [109] SULE, S., FONTAINE, K. Metabolic syndrome in adults with a history of juvenile arthritis. In: *Open Access Rheumatol*. 2018, vol.10, p.67. DOI: 10.2147/OARRR.S157229.
- [110] TOMS, T.E., et al. Are lipid ratios less susceptible to change with systemic inflammation than individual lipid components in patients with rheumatoid arthritis? In: *Angiology*. 2011, vol.62, pp.167–175. DOI: 10.1177/0003319710373749.
- [111] AHMED, S., et al. Treatment of Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: A Complex Challenge with Increased Atherosclerotic Risk. In: *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021, vol.15, p.11. DOI: 10.3390/ph15010011.
- [112] LIAO, K.P., SOLOMON, D.H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford)*. 2013, vol. 52(1), pp. 45-52. DOI: 10.1093/rheumatology/kes243.

- [113] MAHER, S.E., ABDEL, RAHEEM, M., MONESS, H.M. Subclinical Atherosclerosis in Children with Rheumatologic Diseases in Minia Children University Hospital, Egypt. In: *Int J Pediatr*. 2019, vol.7, pp. 9159–9167.
- [114] LIAO, K.P., et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013, vol.65, pp. 2046–2050. DOI: 10.1002/acr.22091.
- [115] LIAO, K.P., et al. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. In: *Arthritis and Rheumatology*. 2015, vol. 67, pp. 2004–2010. DOI: 10.1002/art.39165.
- [116] MARANGONI, R.G., et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. In: *Clinics*. 2011, vol.66, p. 1549- 1552. DOI: 10.1590/S1807-59322011000900007.
- [117] M., URBAN, E., PIETREWICZ. Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis. In: *Polski Merkurusz Lekarski*. 2004, vol.17, pp. 235–238. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15628048/>.
- [118] BAKKALOGLU, A., et al. Plasma lipids and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. In: *Clin Rheumatol*. 1996, vol.15, pp. 341–345. DOI: 10.1007/BF02230355.
- [119] GONÇALVES, M., et al. Homocysteine and lipid profile in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007, vol.5, pp.1-7. DOI:10.1186/1546-0096-5-2.
- [120] ZOTA, I., LÎȘÎL, L., MUNTEANU, A. Corelația patogenetică între sindromul metabolic și ateroscleroza. In: *Anale științifice ale USMF "NTestemițanu."* 2009, vol.10, pp.41–48. ISSN 1857-1719.
- [121] BRITTO, M.T., et al. Substance Use Among Adolescents with Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Pediatric Research*. 1998, vol. 11, pp. 391–396. DOI: 10.1002/art.1790110510.
- [122] GŁOWIŃSKA-OLSZEWSKA, B., et al. Subclinical Cardiovascular System Changes in Obese Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Mediators Inflamm*. 2013, vol.2013, pp.1-11. DOI: 10.1155/2013/436702.
- [123] ROMANKEVYCH, I.V. State of Blood Pressure in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Child`S Health*. 2013, vol.4, pp. 50–55. DOI: doi.org/10.22141/2224-0551.4.47.2013.89797.

- [124] INNALA, L., et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. In: *Arthritis Res Ther*. 2011, vol.13, p.R131. DOI: 10.1186/ar3442.
- [125] SELVAAG, A.M., et al. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2016, vol.75, pp. 190–195. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
- [126] MĂRII, E. Inflamația cronică: un nou factor de boală cardiovasculară. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p.238.
Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/125485.
- [127] ZHANG, J., et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2014, vol. 73, pp.1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
- [128] RIDKER, P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. In: *Circ Res*. 2016, vol.118, pp.145–156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
- [129] IULIA, C., et al. Importanța evaluării riscului cardiovascular la pacienții cu artrită reumatoidă. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2018, p. 117. ISBN 978-9975-82-103-2.
- [130] AMBROSINO, P., et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. In: *Thromb Haemost*. 2015, vol.113, pp. 916–930. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
- [131] KAPTOGE, S., et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. In: *Lancet*. 2010, vol.375, pp.132–140. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- [132] MYASOEDOVA, E., et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. In: *Ann Rheum Dis*. 2011, vol.70, pp.482-487. DOI: 10.1136/ard.2010.135871.
- [133] LAITINEN, T.T., et al. Lifetime measures of ideal cardiovascular health and their association with subclinical atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. In: *Int J Cardiol*. 2015, vol.185, pp. 186–191. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.051.
- [134] PEARSON, T.A., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the

- Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. In: *Circulation*. 2003, vol.107, pp.499–511.DOI: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
- [135] HOLVEN, K.B., et al. Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects. In: *Scand J Clin Lab Invest*. 2006, vol.66, pp. 45–54. DOI: 10.1080/00335510500429821.
- [136] KAPTOGE, S., et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. In: *Eur Heart J*. 2014, vol.35, pp. 578-89. DOI: 10.1093/eurheartj/eh367.
- [137] GANGULY, P., ALAM, S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. In: *Nutr J*. 2015, vol.14.
Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326479/>.
- [138] DU PLESSIS, J.P., et al. The relationship of circulating homocysteine with fibrinogen, blood pressure, and other cardiovascular measures in african adolescents. In: *Journal of Pediatrics*. 2021, vol.234, pp. 158-163. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.03.034.
- [139] CHORI, B.S., et al. Hyperhomocysteinemia and its relations to conventional risk factors for cardiovascular diseases in adult Nigerians: the REMAH study. In: *BMC Cardiovasc Disord*. 2021, vol.21, pp. 1–8. DOI: 10.1186/s12872-021-01913-x.
- [140] DUTCA, G., GROPPA, S. Homocisteina – factor de risc în apariția accidentului vascular cerebral acut și corecția ei medicamentoasă. In: *Anale științifice ale USMF “NTestemițanu.”* 2008, vol. 9, pp. 354–356. ISSN 1857-1719.
- [141] LAZZERINI, P.E., et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity. In: *Autoimmun Rev*. 2007, vol.6, pp. 503–509. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.03.008.
- [142] WU, H., et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. In: *BMJ Open*. 2018, vol. 8, pp.1-8. DOI:10.1136/bmjopen-2017-021103.
- [143] MUNTEANU, A. Factorii de risc minori pentru ateroscleroză. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2019, p. 222. ISBN 978-9975-82-148-3.
- [144] BICHI-THOREAC, L. Homocisteina factor de risc independent în hipertensiunea arterială la copii. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences*. 2016, vol. 51, pp.169–171. ISSN 1857-0011.
- [145] LAI, W.K.C., KAN, M.Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. In: *Ann Nutr Metab*. 2015, vol. 67, pp.1–12. DOI: 10.1159/000437098.

- [146] MCCULLY, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. In: *Am J Pathol*. 1969, vol.56, pp. 111-128.
Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2013581/>.
- [147] DINAVAHI, R., FALKNER, B. Relationship of Homocysteine With Cardiovascular Disease and Blood Pressure. In: *The Journal of Clinical Hypertension*. 2004, vol.6, pp.494-500. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2004.03643.x.
- [148] FAN, R., ZHANG, A., ZHONG, F. Association between Homocysteine Levels and All-cause Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies OPEN. In: *Sci Rep*. 2017, vol. 7, p. 4769. DOI: 10.1038/s41598-017-05205-3.
- [149] YI, X., et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Exp Ther Med*. 2014, vol.7, pp.1100-1110.
DOI: 10.3892/etm.2014.1553
- [150] DE OLIVEIRA, LEITE, L., et al. Homocysteine levels and cardiovascular risk factors in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. In: *Nutr Rev*. 2021, vol. 79, pp. 1067–1078. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa116.
- [151] BĂLĂNESCU, A., et al. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases (Review). In: *Exp Ther Med*. 2018, vol.17, pp. 1024–1029. DOI: 10.3892/etm.2018.6992.
- [152] MANSOOR, M.A., et al. Endothelial cell adhesion molecules in healthy adults during acute hyperhomocysteinemia and mild hypertriglyceridemia. In: *Clin Biochem*. 2004, vol.37, pp. 408–414. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.01.003.
- [153] LI, M., et al. Folic acid reduces adhesion molecules VCAM-1 expression in aortic of rats with hyperhomocysteinemia. In: *Int J Cardiol*. 2006, vol.106, pp. 285–288.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.07.006.
- [154] HUEMER, M., et al. No evidence for hyperhomocysteinemia or increased prevalence of genetic polymorphisms in the homocysteine pathway in patients with moderate juvenile idiopathic arthritis. In: *J Rheumatol*. 2005, vol.32, pp.170-174. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630743/>.
- [155] M., HUEMER, M., FODINGER, C.H. Hyperhomocysteinemia in children with juvenile idiopathic arthritis is not influenced by methotrexate treatment and folic acid supplementation: a pilot study. In: *Clin Exp Rheumatol*. 2003, vol.21, pp.249-255. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12747286/>.

- [156] BALKARLI, A., et al. Relationship between Plasma Levels of Homocysteine and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. In: *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2016, vol.7, pp. 163–167.
DOI: 10.5799/ahinjs.01.2016.02.0590.
- [157] AJEGANOVA, S., SVENSSON, B., HAFSTRÖM, I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. In: *BMJ Open*. 2014, vol.4, pp.1-8.
DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004259.
- [158] OCON, A.J., et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2021, vol. 80, pp. 1522–1529. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220577.
- [159] YADAV, A., et al. Effect of glucocorticoids on serum lipid profile and endothelial function and arterial wall mechanics. In: *Indian J Pediatr*. 2013, vol.80, pp. 1007–1014. DOI: 10.1007/s12098-013-1035-6.
- [160] LISTING, J., et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. In: *Ann Rheum Dis*. 2015, vol.74, pp. 415–421. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204021.
- [161] ANA, P., et al. Tratatamentul inflamației în ateroscleroză și aterotromboză, între experiment și realitate. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. Chișinău, 2019, nr.1 (61), pp.65–78. ISSN 1857-0011.
- [162] MACLEOD, C., HADOKE, P.W.F., NIXON, M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? In: *Int J Mol Sci*. 2021, vol.22, p. 7622. DOI: 10.3390/ijms22147622.
- [163] REICHARDT, H.M., et al. Mice with an Increased Glucocorticoid Receptor Gene Dosage Show Enhanced Resistance to Stress and Endotoxic Shock. In: *Mol Cell Biol*. 2000, vol.20, pp.9009-9017. DOI: 10.1128/MCB.20.23.9009-9017.2000.
- [164] KAROLINA, A., ZIELIŃSKA, et al. Endothelial Response to Glucocorticoids in inflammatory Diseases. In: *Front Immunol*. 2016, vol.7, p. 592. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00592.
- [165] AVIÑA-ZUBIETA, J.A., et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. In: *Rheumatology (Oxford)*. 2013, vol.52, pp. 68–75. DOI: 10.1093/rheumatology/kes353.

- [166] ACHARYA, U.R., et al. Heart rate variability: a review. In: *Med Biol Eng Comput*. 2006, vol.44, pp.1031–1051. DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0.
- [167] FREEMAN, R. Assessment of cardiovascular autonomic function. In: *Clinical Neurophysiology*. 2006, vol. 117, pp. 716–730. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.09.027.
- [168] WILLIAMS, D.W.P., et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. In: *Brain Behav Immun*. 2019, vol.80, pp. 219–226. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.03.009.
- [169] JAHAN, K., BEGUM, N., FERDOUSI, S. Heart Rate Variability in Patients with Rheumatoid Arthritis. In: *Journal of Bangladesh Society of Physiologist*. 2012, vol.7, pp. 78–82. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbsp.v7i2.14455>.
- [170] JANSE, VAN RENSBURG, D.C., et al. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. In: *Int J Rheum Dis*. 2012, vol.15, pp.419–426. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2012.01730.x.
- [171] KOOPMAN, F.A., et al. Vagus nerve stimulation: A new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis? In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014, vol.28, pp. 625–635. DOI: 10.1016/j.berh.2014.10.015.
- [172] LEVINE, Y.A., et al. Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis. In: *PLoS One*. 2014, vol. 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0104530.
- [173] YOUNG, H.A., BENTON, D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? In: *Behavioural pharmacology*. 2018, vol.29, pp. 140–151. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000383.
- [174] KEMP, A.H., et al. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. In: *PLoS One*. 2012, vol.7. DOI: 10.1371/journal.pone.0030777.
- [175] ZINGLERSEN, A.H., et al. Characteristics of cardiovascular autonomic dysfunction and association with quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus Sci Med*. 2021, vol. 8, pp.1-8. DOI: 10.1136/lupus-2021-000507.
- [176] DUNN, K.M., CROFT, P.R. The importance of symptom duration in determining prognosis. In: *Pain*. 2006, vol.121, pp.126–132. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.012.
- [177] RODRIGUES, MANICA, S., et al. Heart rate variability in inflammatory joint disease- a meta-analysis. In: *Ann Rheum Dis*. 2017, vol.76, pp. 466–467. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2897.

- [178] LOUTHRENOO, W., et al. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In: *QJM: An International Journal of Medicine*. 1999, vol.92, pp.97–102. DOI: 10.1093/qjmed/92.2.97.
- [179] JERZY, STAŃCZYK, et al.. Polish Forum for Prevention Guidelines on cardiovascular diseases prevention in children and adolescents. In: *Kardiol Pol*. 2010, vol. 68, pp. 605-608. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20491035/>.
- [180] STRANG, A.C., et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. In: *Atherosclerosis*. 2013, vol. 229, pp. 174–181. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031.
- [181] CASTAÑEDA, S., et al. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases. In: *Expert Rev Clin Immunol*. 2020, vol.16, pp. 23–36. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1699058.
- [182] SANTOS-MORENO, P., et al. Metabolic Abnormalities, Cardiovascular Disease, and Metabolic Syndrome in Adult Rheumatoid Arthritis Patients: Current Perspectives and Clinical Implications. In: *Open Access Rheumatol*. 2022, vol.14, pp. 255–267. DOI: 10.2147/OARRR.S285407.
- [183] PETERS, M.J.L., et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. In: *J Rheumatol*. 2010, vol.37, pp. 161–166. DOI: 10.3899/jrheum.090667.
- [184] ERNSTE, F.C., et al. Cardiovascular Risk Profile at the Onset of Psoriatic Arthritis: a Population-based, Cohort Study. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015, vol.67, pp. 1015-1021. DOI: 10.1002/acr.22536.
- [185] OGDIE, A., et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. In: *Ann Rheum Dis*. 2015, vol.74, pp. 326–332. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
- [186] BRAUN, J., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. In: *Ann Rheum Dis*. 2011, vol.70, pp. 896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027.
- [187] DURU, N., 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, vol.72, pp.1905–1913. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203249.
- [188] EDSON-HEREDIA, E., et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a

- retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, vol. 29, pp. 955–963. DOI: 10.1111/jdv.12742.
- [189] GULATI, A.M., et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. In: *Ann Rheum Dis*. 2016, vol.75, pp. 819–824. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206824.
- [190] PAVLOV, A., et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. In: *Arthritis Rheumatol*. 2015, vol.67, pp. 372–380. DOI: 10.1002/art.38920.
- [191] GILES, J.T. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: Current perspectives on assessing and mitigating risk in clinical practice. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015, vol.29, pp. 597–613. DOI: 10.1016/j.berh.2015.09.003.
- [192] AVINA-ZUBIETA, J.A., et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. In: *Ann Rheum Dis*. 2012, vol.71, pp. 1524–1529. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
- [193] BAKLAND, G., GRAN, J.T., NOSSENT, J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. In: *Ann Rheum Dis*. 2011, vol.70, pp.1921–1925. DOI: 10.1136/ard.2011.151191.
- [194] DESAI, R.J., et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor treatment and the risk of incident cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis: a nested case-control study. In: *J Rheumatol*. 2014, vol. 41, pp. 2129–2136. DOI: 10.3899/jrheum.131464.
- [195] MICHA, R., et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. In: *Am J Cardiol*. 2011, vol.108, pp. 1362–1370. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
- [196] FORNARO, M., et al. Influence of changes in cholesterol levels and disease activity on the 10 years cardiovascular risk estimated with different algorithms in rheumatoid arthritis patients. In: *Ann Rheum Dis*. 2020, vol. 79. DOI: doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215748.
- [197] RHO, Y.H., et al. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. In: *Arch Drug Inf*. 2009, vol.2, pp.34-40. DOI: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x.
- [198] NAVARRO-MILLÁN, I., et al. Changes in Lipoproteins Associated with Treatment with Methotrexate or Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the TEAR Trial. In: *Arthritis Rheum*. 2013, vol.65, pp. 1430-1438. DOI: 10.1002/art.37916.

- [199] RONDA, N., et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. In: *Arthritis Rheumatol.* 2015, vol.67, pp. 1155–1164.
DOI: 10.1002/art.39039.
- [200] RIDKER, P.M., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. In: *New England Journal of Medicine.* 2017, vol.377, pp. 1119–1131.
DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- [201] SOLOMON, D.H., et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. In: *Arthritis Rheumatol.* 2015, vol.67, pp.1449-1455. DOI: 10.1002/art.39098.
- [202] RATERMAN, H.G., et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. In: *Ann Rheum Dis.* 2013, vol.72, pp.560–565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201228.
- [203] MAKRILAKIS, K., et al. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. In: *Clin Rheumatol.* 2015, vol.34, pp. 419–427. DOI: 10.1007/s10067-014-2704-1.
- [204] NAVARRO, G., et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. In: *Semin Arthritis Rheum.* 2014, vol. 43, pp. 458–469. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001.
- [205] SOUTO, A., et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. In: *Arthritis Rheumatol.* 2015, vol.67, pp. 117–127. DOI: 10.1002/art.38894.
- [206] DALBENI, A., et al. Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. In: *Hypertension Research.* 2020, vol. 43, pp. 922–928. DOI: 10.1038/s41440-020-0441-1.
- [207] PIEPOLI, M.F., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). In: *Eur Heart J.* 2016, vol.37, pp. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.

- [208] JONES, D.W., HALL, J.E. The National High Blood Pressure Education Program: Thirty years and counting. In: *Hypertension*. 2002, vol.39, pp. 941–942. DOI: 10.1161/01.hyp.0000018303.61360.28.
- [209] ROMANCIUC, L., REVENCO, N. Aspectul modificărilor vegetative la copii cu prolaps de valvă mitrală și tulburări funcționale cardiace. In: *Analele Științifice ale USMF „N Testemițanu”*. 2010, vol. 11, pp. 272–279. ISSN: 1857-1719.
- [210] NADEJDA, L., ADRIAN, L. Variabilitatea ritmului cardiac la copil – interpretări clinice. In: *Analele Științifice ale USMF „N Testemițanu”*. 2010, vol.11, pp.314–321. ISSN 1857-1719.
- [211] REVENCO, N., ROMANCIUC, L. Variabilitatea ritmului cardiac aplicarea metodei în pediatrie. Chișinău, 2014, p.113.
ISBN: 978-9975-56-168-6.
- [212] MCERLANE, F., et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). In: *Semin Arthritis Rheum*. 2018, vol.48, pp. 53–60. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.002.
- [213] AULIE, H.A., et al. Arterial haemodynamics and coronary artery calcification in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *Ann Rheum Dis*. 2015, vol.74, pp. 1515–1521. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204804.
- [214] OGUZ, D., et al. Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis. In: *Pediatr Cardiol*. 2000, vol.21, pp. 374–377. DOI: 10.1007/s002460010084.
- [215] BREDA, L., et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Clinical Research in Cardiology*. 2013, vol.102, pp. 63–71. DOI: 10.1007/s00392-012-0496-3.
- [216] INNALA, L., et al. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis-inflammation matters. In: *Arthritis Res Ther*. 2016, vol.18, pp.33. DOI: 10.1186/s13075-016-0928-y.
- [217] BAJRAKTARI, I.H., et al. Prevalence of asymptomatic arterial hypertension and its correlation with inflammatory activity in early rheumatoid arthritis. In: *Open Access Maced J Med Sci*. 2017, vol.5, pp.641-644. DOI: 10.3889/oamjms.2017.146.
- [218] SEMB, A.G., et al. Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: An explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial. In: *Rheumatology*. 2011, vol.50, pp. 324–329. DOI: 10.1093/rheumatology/keq295.

- [219] SKARE, T.L., SILVA, M.B., NEGREIROS, P. Lipid profile in adult patients with idiopathic juvenile arthritis. In: *Rev Bras Reumatol*. 2013, vol.53, pp. 371–374. DOI: 10.1590/S0482-50042013000400011.
- [220] VLAHOS, A.P., et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011, vol.63, pp. 1736–1744. DOI: 10.1002/acr.20613.
- [221] VAN, EDE, A.E., et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: An update with focus on mechanisms involved in toxicity. In: *Semin Arthritis Rheum*. 1998, vol.27, pp. 277–292. DOI: 10.1016/s0049-0172(98)80049-8.
- [222] CHIANG, P.K., et al. S-Adenosylmethionine and methylation. In: *FASEB Journal*. 1996, vol.10, pp. 471–480. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8647346/>.
- [223] FRISO, S., et al. Low circulating vitamin b6 is associated with elevation of the inflammation marker c-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. In: *Circulation*. 2001, vol.103, pp. 2788–2791. DOI: 10.1161/01.cir.103.23.2788.
- [224] ILOWITE, N.T., et al. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum*. 1988, vol.31, pp. 859–863. DOI: 10.1002/art.1780310706.
- [225] ANAN, F., et al. Correlations between homocysteine levels and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients. In: *Metabolism*. 2007, vol.56, pp. 1390–1395. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.05.010.
- [226] YANG, B., et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: A systematic review and meta-analysis. In: *Nutrients*. 2015, vol.7, pp.74-90. DOI: 10.3390/nu7010074.
- [227] YADAV, A.S., BHAGWAT, V.R., RATHOD, I.M. Relationship of plasma homocysteine with lipid profile parameters in ischemic heart disease. In: *Indian J Clin Biochem*. 2006, vol.21, pp. 106–110. DOI: 10.1007/BF02913076.
- [228] FAIRCHILD, K.D., et al. Endotoxin depresses heart rate variability in mice: cytokine and steroid effects. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009, vol.297, R1019. DOI: 10.1152/ajpregu.00132.2009.
- [229] TAKAGISHI, M., et al. IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarii attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010, vol. 298, pp. 183–190. DOI: 10.1152/ajpregu.00176.2009.
- [230] AESCHBACHER, S., et al. Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults. In: *Ann Med*. 2017, vol.49, pp. 32–41. DOI: 10.1080/07853890.2016.1226512.

- [231] TRACY, L.M., et al. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. In: *Pain*. 2016, vol. 157, pp. 7–29. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000360.
- [232] REVENCO, N., ȚUREA, V., ȘCIUCA, S. *Pediatrie*. Ediția II. Chișinău, 2020 Disponibil: <https://library.usmf.md/sites/default/files/2021-04/Pediatrie.pdf>.

Masa corpului (kg) în funcție de vârstă (băieți)

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	2,4	2,7	3,0	3,7	4,0	4,4
1»	3,1	3,5	3,8	4,5	5,2	5,6
2»	3,9	4,3	4,6	5,5	6,2	6,6
3»	4,5	4,9	5,4	6,4	7,0	7,5
4»	5,2	5,6	6,2	7,2	7,9	8,4
5»	5,8	6,2	6,8	7,9	8,6	9,1
6»	6,4	6,8	7,4	8,6	9,2	9,7
7»	6,9	7,4	7,9	9,1	9,8	10,3
8»	7,4	7,8	8,4	9,6	10,3	10,8
9»	7,8	8,3	8,9	10,1	10,9	11,3
10»	8,0	8,6	9,2	10,6	11,3	11,8
11»	8,3	8,9	9,5	11,0	11,8	12,3
12»	8,6	9,1	9,8	11,5	12,2	12,7
15»	9,2	9,6	10,5	12,2	12,9	13,5
18»	9,6	10,2	11,0	12,8	13,6	14,2
21»	10,1	10,6	11,5	13,5	14,3	14,9
24»	10,6	11,1	12,0	14,1	14,9	15,4
27»	11,1	11,6	12,4	14,6	15,4	15,9
30»	11,5	12,0	12,8	15,1	16,0	16,5
33»	11,9	12,4	13,2	15,6	16,5	17,0
36»	12,1	12,8	13,6	16,0	16,9	17,5
3,5 ani	12,7	13,4	14,2	17,0	18,0	18,7
4»	13,3	14,2	15,1	18,0	19,1	20,0
4,5»	14,0	14,9	15,9	19,0	20,6	21,7
5»	14,8	15,7	16,8	20,1	22,0	23,2
5,5»	15,5	16,6	17,8	21,4	23,4	25,1
6»	16,3	17,6	18,9	22,6	24,9	27,0
6,5»	17,2	18,4	20,0	24,0	26,4	29,0
7»	18,2	19,6	21,3	25,5	28,0	31,1
8»	20,0	21,5	23,4	28,4	31,7	35,1
9»	22,0	23,4	25,6	31,4	35,4	39,2
10»	24,0	25,6	28,0	35,1	39,5	45,0
11»	26,0	28,0	31,0	39,2	44,5	50,5
12»	28,3	30,4	34,4	43,8	50,0	57,0
13»	31,0	33,4	39,8	49,0	56,2	63,6
14»	34,0	35,2	42,2	54,6	62,2	70,6
15»	37,8	40,8	46,9	60,2	65,1	76,5
16»	41,2	45,5	51,8	65,9	73,0	82,5
17»	46,4	50,5	56,8	70,6	78,0	86,2

Masa corpului (kg) în funcție de vârstă (fete)

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	2,3	2,6	3,0	3,5	3,8	4,0
1»	3,0	3,3	3,7	4,3	4,6	4,9
2»	3,7	4,0	4,4	5,0	5,3	5,6
3»	4,4	4,6	5,0	5,7	6,1	6,5
4»	5,0	5,3	5,6	6,5	6,9	7,4
5»	5,5	5,8	6,2	7,2	7,7	8,2
6»	6,1	6,3	6,8	7,9	8,5	9,0
7»	6,5	6,8	7,3	8,5	9,1	9,7
8»	7,0	7,3	7,7	9,1	9,7	10,5
9»	7,4	7,7	8,2	9,6	10,4	11,2
10»	7,7	8,1	8,7	10,1	11,0	11,3
11»	8,1	8,5	9,1	10,6	11,5	12,2
12»	8,3	8,8	9,4	11,0	11,9	12,6
15»	8,9	9,4	10,0	11,7	12,7	13,3
18»	9,4	9,9	10,6	12,5	13,4	13,9
21»	9,8	10,4	11,1	13,1	13,9	14,6
24»	10,3	10,9	11,6	13,5	14,5	15,2
27»	10,8	11,3	12,0	14,0	15,0	15,7
30»	11,2	11,7	12,5	14,5	15,5	16,3
33»	11,5	12,1	12,9	14,9	16,0	16,8
36»	11,8	12,5	13,3	15,4	16,5	17,3
3,5 ani	12,4	13,1	14,0	16,3	17,8	18,6
4»	13,1	13,9	14,8	17,2	19,0	20,0
4,5»	13,8	14,9	15,8	18,4	20,4	21,6
5»	14,9	15,8	16,9	19,8	21,9	23,7
5,5»	15,6	16,6	17,8	21,2	23,6	25,8
6»	16,3	17,4	18,8	22,5	25,1	27,9
6,5»	17,1	18,2	19,9	24,0	26,7	29,8
7»	18,0	19,3	20,8	25,3	28,4	31,8
8»	20,0	21,2	23,0	28,5	32,2	36,4
9»	21,9	23,3	25,4	32,0	36,4	41,0
10»	23,9	25,6	28,0	36,0	41,1	47,0
11»	26,0	28,0	31,1	40,3	46,0	53,5
12»	28,4	31,4	35,2	45,4	51,3	58,8
13»	32,0	35,3	40,0	51,8	56,8	64,2
14»	36,1	39,9	44,0	55,0	60,9	70,0
15»	39,4	43,7	47,6	58,0	63,9	73,6
16»	42,4	46,8	51,0	61,0	66,2	76,1
17»	45,2	48,4	52,4	62,0	68,0	79,0

Talia (cm) în funcție de vârstă (băieți)

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	48,0	48,9	50,0	53,2	54,3	55,1
1»	50,5	51,2	52,8	56,3	57,5	58,7
2»	53,4	54,3	55,8	59,5	61,0	62,1
3»	56,1	57,0	58,6	62,4	64,0	65,5
4»	58,6	59,5	61,3	65,6	67,0	68,7
5»	61,0	61,9	63,4	67,9	69,6	70,9
6»	63,0	64,0	65,6	69,9	71,3	72,5
7»	65,0	65,9	67,5	71,4	73,0	74,1
8»	66,5	67,6	68,9	73,0	74,5	75,7
9»	67,8	68,8	70,1	74,5	75,9	77,1
10»	68,8	69,9	71,3	76,1	77,4	78,8
11»	69,9	71,0	72,6	77,3	78,9	80,4
12»	71,0	72,0	73,8	78,5	80,3	81,7
15»	72,9	74,3	76,0	81,3	86,5	84,9
18»	75,0	76,5	78,4	84,4	83,4	88,2
21»	77,2	78,6	80,8	86,8	88,2	91,0
24»	79,4	81,0	83,0	88,4	92,0	93,8
27»	81,4	83,2	85,5	92,2	94,6	96,3
30»	83,7	85,2	87,5	94,8	97,2	99,0
33»	86,0	87,4	90,0	97,4	99,7	101,4
36»	88,0	89,6	92,1	99,7	102,2	103,9
3,5 ani	90,3	92,1	95,0	102,5	105,0	106,8
4»	93,2	95,4	98,3	105,5	108,0	110,0
4,5»	96,3	98,3	101,2	108,5	111,2	113,5
5»	98,4	101,7	105,9	112,0	114,5	117,2
5,5»	102,4	104,7	108,0	115,2	118,0	120,1
6»	105,5	108,0	110,8	118,8	121,4	123,3
6,5»	108,6	110,9	113,9	122,0	124,4	126,4
7»	110,3	113,8	114,0	125,0	127,9	130,0
8»	116,4	118,8	122,0	131,0	134,3	136,4
9»	121,5	124,6	127,5	136,5	140,3	142,5
10»	126,4	129,2	133,0	142,0	146,2	149,1
11»	131,2	134,0	138,0	148,3	152,9	155,2
12»	135,8	138,8	142,7	154,9	159,5	162,4
13»	140,2	143,6	147,4	160,4	165,8	169,6
14»	144,9	148,3	152,4	166,4	172,2	176,0
15»	149,3	153,2	158,0	172,0	178,0	181,0
16»	154,0	158,0	162,2	177,4	182,0	181,0
17»	159,3	163,0	168,1	181,2	185,1	187,9

Talia (cm) în funcție de vârstă (fete)

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	47,0	48,0	49,2	52,1	53,3	54,5
1»	49,7	50,7	52,4	55,3	56,9	57,7
2»	52,2	53,3	55,0	58,6	59,9	60,8
3»	55,1	56,1	57,9	61,5	63,0	63,9
4»	57,4	58,6	60,5	64,1	65,6	66,4
5»	59,9	61,0	62,8	66,4	67,8	68,8
6»	62,1	63,0	64,3	68,2	69,8	70,8
7»	63,7	64,2	66,4	70,0	71,6	72,7
8»	65,2	66,1	67,7	71,6	73,1	75,2
9»	66,5	67,5	69,3	72,8	74,5	75,8
10»	67,7	68,8	70,5	74,2	75,9	77,1
11»	69,0	70,3	71,7	75,7	77,1	78,3
12»	70,3	71,4	72,8	76,3	78,3	79,3
15»	72,2	73,6	75,2	78,8	81,2	82,4
18»	74,0	75,8	77,5	82,1	84,4	86,0
21»	76,0	78,2	80,0	84,6	87,4	88,8
24»	78,4	80,4	82,6	87,5	90,2	92,2
27»	80,8	83,0	85,4	90,1	93,0	94,7
30»	83,4	85,6	87,8	92,8	95,6	97,3
33»	85,9	88,2	90,3	95,5	98,2	100,0
36»	88,6	90,8	92,9	98,1	100,8	102,9
3,5 ani	91,0	93,4	95,6	101,0	103,9	105,8
4»	94,0	96,2	98,4	104,2	106,9	109,1
4,5»	96,9	99,3	101,5	107,1	110,6	114,0
5»	99,9	102,4	104,9	110,7	114,0	116,5
5,5»	102,5	105,2	108,0	114,5	117,1	120,0
6»	105,3	108,0	111,0	118,0	120,8	124,0
6,5»	108,0	110,5	114,0	121,7	124,4	127,4
7»	111,0	113,6	117,0	125,0	128,1	131,3
8»	116,6	119,4	123,0	131,0	134,4	137,6
9»	122,0	124,4	128,5	136,7	140,6	143,8
10»	127,0	130,0	133,8	142,5	146,6	150,1
11»	131,0	134,2	138,6	148,6	153,9	156,8
12»	135,2	138,4	143,0	155,1	159,3	163,5
13»	139,5	143,1	148,0	160,3	164,3	168,0
14»	144,0	147,4	152,4	164,2	168,0	170,5
15»	148,1	151,6	156,3	167,0	170,3	172,6
16»	151,7	155,0	158,3	169,0	172,0	174,1
17»	154,2	157,3	161,2	170,0	173,1	175,5

TABELE CENTILICE ALE VALORILOR TENSIUNII ARTERIALE LA COPII

Valoarea tensiunii arteriale, corespunzătoare percentilei 90 și 95 în dependență de vârstă și talie la fete
(după Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children, 1987)

Vârsta (ani)	Percentilele TA	TA <i>sistolice</i> în corespundere cu percentilele vârstei							TA <i>diastolică</i> în corespundere cu percentilele vârstei						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95	101	102	103	104	105	107	107	57	57	58	58	59	60	60
2	90	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95	101	102	104	106	108	109	110	61	61	62	62	63	64	65
3	90	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68
4	90	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71
	95	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90	118	118	119	121	122	123	124	75	76	76	77	78	79	80
	95	121	122	123	125	126	127	128	79	80	81	82	83	83	84
147	90	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90	121	121	122	124	125	126	127	78	78	78	79	80	81	82
	95	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	126	126	127	129	130	131	132	83	83	86	84	85	86	86

Anexa 6 [232]

Valoarea tensiunii arteriale, corespunzătoare percentilei 90 și 95 în dependență de vârstă și talie la băieții
(după Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children, 1987)

Vârsta (ani)	Percentilele TA	TA <i>sistolică</i> în corespundere cu percentilele vârstei							TA <i>diastolică</i> în corespundere cu percentilele vârstei						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	90	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71
5	90	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	90	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	90	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	90	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80
9	90	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	81
10	90	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	90	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	90	115	116	117	119	121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	90	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	90	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	90	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	90	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89

Recomandările EULAR în managementul bolilor cardiovasculare la pacienții reumatici

EULAR recommendations for the management of cardiovascular comorbidities (36)

- Disease activity should be controlled optimally in order to minimize CVD risk in all patients with RA, axSpA or PsA. IIb–III B
- CVD risk assessment is recommended for all patients with RA, axSpA or PsA at least once every 5 years and should be reconsidered following major changes in antirheumatic therapy. III–IV C
- This risk estimation should be performed according to national guidelines. The SCORE CVD risk prediction model (e24) should be used if no national guideline is available. III–IV C–D
- Total cholesterol and HDL cholesterol should be measured when disease activity in patients with RA, axSpA and PsA is low or when patients are in remission. Non-fasting lipid measurements can also be included in the risk assessment. III C
- When conventional models are used for CVD risk assessment, the resulting values should be adjusted in RA patients, for example by a 1.5 multiplication factor. III–IV C
- Screening for asymptomatic atherosclerotic plaques by methods such as carotid ultrasound may be considered as part of the CVD risk estimation in patients with RA. III–IV C–D
- Recommendations for lifestyle changes should be made available to all patients, emphasizing the benefits of a healthy diet, smoking cessation and regular exercise programs. III C
- CVD risk management should be carried out according to national guidelines in RA, axSpA or PsA. Antihypertensives and statins may be used for the same indications as in the general population. III–IV C–D
- Especially for patients with increased CVD risk or documented CVD, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be prescribed with caution, i.e. only after a careful risk/benefit assessment. IIa–III C
- For prolonged treatment, the glucocorticoid dosage should be kept to a minimum and a glucocorticoid taper should be attempted in case of remission or low disease activity. The reasons to continue glucocorticoid therapy should be regularly checked. III–IV C

The figures denote the level of evidence; the letters denote the strength of the recommendation.

axSpA, axial spondyloarthritis; CVD, cardiovascular disease; EULAR, European League Against Rheumatism; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice

ale Dnei Bogonovschi Livia, absolventa doctoratului,
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova, publicate la tema tezei „Studiul afectării cardiovasculare în artrita
juvenilă idiopatică”, specialitatea 322.01-Pediatrie și neonatologie

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 mucusoscheletal și indicii paraclini 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.

AUTOR:
Secretarul științific al Senatului,
dr. în filosofie, conf. univ.,
Nisteanu Didina

Bogonovschi
Ajus

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 leșene „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.

AUTOR:

Secretarul științific al Senatului,
dr. în filosofie, conf. univ.,
Nisteanu Didina

Bogonovski
Grin

3.3. în lucrările conferințelor științifice naționale

- 3.3.1. BOGONOVSKI, L. Monitorizarea ambulatorie Holter ECG 24 de ore la copii 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 „N. Testemițanu”.
- 4.1.2. REVENCO, N., HADJIU, S., BOGONOVSKI, L. *Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 5915 din 31.05.2022, înregistrat de USMF „N. Testemițanu”.
- 4.1.3. REVENCO, N., ROMANCIUC, L., BOGONOVSKI, L. *Estimarea riscului cardiovascular la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 5916 din 31.05.2022, înregistrat de USMF „N. 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 copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 37 din 13.06.2022.
- 4.2.3. REVENCO, N., ROMANCIUC, L., BOGONOVSKI, L. *Estimarea riscului cardiovascular la copii cu artrită juvenilă idiopatică*. Nr. 38 din 13.06.2022.

AUTOR:
Secretarul științific al Senatului,
dr. în filosofie, conf. univ.,
Nistoreanu Didina

Bogonovski
Spus -



APROB

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



Stanislav GROPPA

2022

ACTUL nr.36
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "EVALUAREA HOMOCISTEINEI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ"

2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, BOGONOVSKI Livia, medic, asist.univ.

3. Numărul inovației: Nr. 5914 din 31 Mai 2022

4. Unde și când a fost implementată: Metoda a fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2014-2022 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 cardiologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.

6. Rezultatul implementării: Implementarea evaluarea homocisteinei serice la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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



Sergiu GLADUN

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

Elena RAEVSKI

Stanislav Groppa



APROB

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



Stanislav GROPPA
2022

ACTUL nr. 38
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "ESTIMAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ"
2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Lilia ROMANCIUC dr. șt. med., conf. univ, BOGONOVSCI Liviu, medic, asist.univ.
3. Numărul inovației: Nr. 5916 din 31 Mai 2022
4. Unde și când a fost implementată: Metoda a fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2014-2022 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 cardiologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.
5. Rezultatul implementării: Implementarea evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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



Sergiu GLADUN

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

Elena RAEVSCHI

[Signature]



APROB

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



Stanislav GROPPA
2022

ACTUL nr. 37

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "EVALUAREA INDICILOR VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ"
2. Autori: Ninel REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. univ, Svetlana HADJIU dr. hab. șt. med., prof. univ, BOGONOVSKI Livia, medic, asist. univ.
3. Numărul inovației: Nr. 5915 din 31 Mai 2022
4. Unde și când a fost implementată: Metoda a fost implementată în IMSP IMȘIC, Clinica Reumatologie în calitate de parte componentă în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu artrită juvenilă idiopatică, în 2014-2022 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 cardiologie și activitatea practică – cunoștințele căpătate vor îmbunătăți activitatea Clinicii de Reumatologie.
5. Rezultatul implementării: Implementarea evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac la copiii cu artrită juvenilă idiopatică va avea efect benefic asupra micșorării riscului cardiovascular și reducerea mortalității și morbidității premature la acești pacienți.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

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



Sergiu GLADUN

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

Elena RAEVSCHI

Elizaveta



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5914

Pentru inovația cu titlul
**EVALUAREA HOMOCISTEINEI ÎN
ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

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

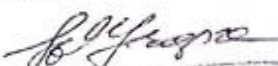
Se recunoaște calitatea de autor(i)

REVENCO Ninel, BOGONOVSKI Livia



Data eliberării

31 Mai 2022


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5915

Pentru inovația cu titlul
**EVALUAREA INDICILOR VARIABILITĂȚII
RITMULUI CARDIAC LA COPII CU
ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

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

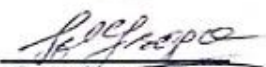
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**REVENCO Ninel, HADJIU Svetlana,
BOGONOVSKI Livia**



Data eliberării

31 Mai 2022


(Semnătură autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5916

Pentru inovația cu titlul
**ESTIMAREA RISCULUI
CARDIOVASCULAR LA COPIII CU
ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

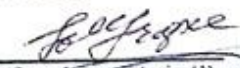
Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**REVENCO Ninel, ROMANCIUC Lilia,
BOGONOVSKI Livia**



Data eliberării 31 Mai 2022


(Semnatura autorizată)



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.

Numele, prenumele Bogonovschi Livia

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Livia Bogonovschi

Data nașterii: 06/11/1987 | **Cetățenie:** moldoveană , română | **Gen:** Feminin
Număr de telefon: (+373) 298839 (Număr de telefon mobil) |
E-mail: livia.bogonovschi@usmf.md | **E-mail:** livia.nistor@yahoo.com |
LinkedIn: <https://www.linkedin.com/in/livia-nistor-1a777248/> | **Facebook:**
<https://www.facebook.com/livia.nistorbogonovschi.9/> | **Messenger:**
[Facebook](#)
Adresă: strada Doctor Tudor Strișcă, 8/1, scara 7, apartamentul 348,
Chișinău, Moldova (Acasă)

● EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2020 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

ASISTENT UNIVERSITAR, DEPARTAMENTUL PEDIATRIE, USMF „N. TESTEMIȚANU”

2014 – 2019 Chișinău, Moldova

DOCTORAND, DEPARTAMENTUL PEDIATRIE USMF „N. TESTEMIȚANU”

2011 – 2014 Chișinău, Moldova

MEDIC-REZIDENT PEDIATRU USMF „N. TESTEMIȚANU”

● EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

2011 – 2014 Chișinău, Moldova

STUDII DE REZIDENȚIAT SPECIALITATEA PEDIATRIE USMF „N. Testemițanu”

2005 – 2011 Chișinău, Moldova

MEDIC USMF „N. Testemițanu”

1994 – 2005 satul Trinca, raionul Edineț, Moldova

ELEVĂ Școala Medie

● COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehensiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
ENGLEZA	B2	B1	B1	B2	B1
FRANCEZĂ	A2	A2	A2	A2	A2
RUSĂ	B1	B1	B1	B1	B1

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

● COMPETENȚE DIGITALE

Utilizare buna a programelor de comunicare(mail messenger skype) | Social Media | Buna Utilizare a PC | Google Drive | Zoom | Microsoft Office (Excel PowerPoint Word) - nivel intermediar

● INFORMAȚII SUPLIMENTARE

COMPETENȚE DE COMUNICARE ȘI INTERPERSONALE

Competențe organizatorice:

Punctualitate

Lucru în echipă

Planificare

Coordonare

PERMIS DE CONDUCERE

Permis de conducere: B