

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

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

EREMCIUC Rodica

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

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

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

Conducător științific:

Revenco Ninel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Conducător științific prin cotutelă:

Nikitina Irina, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Membrii comisiei de îndrumare:

Groppa Liliana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Vișnevschi Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Vudu Lorina, Doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____

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

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Mazur-Nicorici Lucia, dr.hab.șt.med., prof. univ. _____

USMF „Nicolae Testemițanu”,

Departamentul Medicina Internă, Disciplina Cardiologie

Secretar:

Rotari Adrian, dr.șt.med., conf. univ. _____

USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

Membri:

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

USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

Nikitina Irina, dr.hab.șt.med., prof. univ. _____

Laborator de endocrinologie pediatrică,

Centrul Național de Cercetări Medicale Almazov, St. Petersburg, Federația Rusă

Referenți oficiali:

Marginean Otilia, PHD, profesor universitar, _____

UMF „Louis Țurcanu”, Timișoara, România

Groppa Liliana, dr.hab.șt.med., prof. univ. _____

USMF „Nicolae Testemițanu”,

Departamentul Medicina Internă, Disciplina Reumatologie și Nefrologie

Alexa Zinaida, dr.șt.med. _____

Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga”

Autor:

Eremciuc Rodica _____

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
Actualitatea și importanța temei	4
Scopul lucrării	5
Obiectivele cercetării	5
Noutatea științifică a cercetării.	5
Semnificația teoretică	5
Valoarea aplicativă a temei	5
Cuvinte cheie:	5
METODOLOGIA CERCETĂRII	6
SINTEZA CAPITOLELOR.....	8
CAPITOLUL 1: <i>Perspective actuale în studiul artritei idiopatice juvenile la copii</i>	8
CAPITOLUL 2: <i>Materiale și metode de cercetare</i>	8
CAPITOLUL 3: <i>Particularitățile patternului și velocimetriei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică</i>	8
CAPITOLUL 4: <i>Dezvoltarea pubertară în artrita juvenilă idiopatică</i>	11
CAPITOLUL 5: <i>Impactul modificărilor hormonale tiroidiene asupra procesului de creștere în artrita juvenilă idiopatică</i>	14
Sinteza rezultatelor obținute	15
CONCLUZII GENERALE.....	17
RECOMANDĂRI PRACTICE:	17
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	20
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	23

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă un grup de afecțiuni inflamatorii caracterizate prin artrită cronică cu diverse forme clinice de prezentare [1, 2]. Conform Ligii internaționale de luptă împotriva reumatismului, se disting 7 subtipuri ale AJI în funcție de gradul și localizarea procesului inflamator, precum și de activitatea markerilor biologici [3].

Dezvoltarea compromisă sub forma retardului de creștere și a pubertății întârziate sunt complicații frecvent constatate la copiii cu AJI, asociate, la rândul lor, cu un impact negativ marcant asupra calității vieții [4, 5]. Precum și în cazul altor complicații ale AJI, afectarea procesului de creștere este în funcție de durata și activitatea bolii, cele mai severe cazuri fiind înregistrate la pacienții cu valori înalte ale markerilor proinflamatorii de lungă durată, de exemplu, în subtipurile sistemice și poliarticulare ale AJI [6]. Datele din literatură la acest capitol rămân a fi sumare și variate, întrucât se estimează incidența retardului de creștere de la 8 la 41%, unele studii specificând doar formele severe ale bolii, altele raportează în toate subtipurile AJI [7, 8]. Totodată, date despre incidența afectării pubertare la acești copii nu sunt publicate [9].

Creșterea la copii reprezintă un proces complex, ce poate fi influențat prin mecanisme multiple atât sistemice, cât și locale [10]. Procesul inflamator mediat de către citokinele proinflamatorii, utilizarea prelungită a glucocorticosteroizilor (GCS) și dereglările de nutriție contribuie la stagnarea creșterii și afectarea pubertară [11, 12]. Procesul inflamator cronic la copiii cu AJI poate determina aplatizarea curbei ponderale și accentuarea retardului de creștere, în timp ce tratamentul steroidian cu scop de control al inflamației implică afectarea creșterii și adaos ponderal excesiv [13, 14]. Deși se cunoaște despre dereglarea la nivelul axei GH/IGF1, totuși nu sunt date suficiente ce ar elucida rezistența hormonală sistemică asupra stagnării creșterii la copii cu AJI [15]. Studiul tip cohortă efectuat de Songyi și colab. a evidențiat niveluri serice scăzute ale IGF-1 în formele poliarticulare și sistemică a AJI comparativ lotului de control, în timp ce valorile s-au păstrat în limitele normei în cazul formei oligoarticulare și celei asociate cu entezite. Descreșterea nivelului IGF-1 în aceste două forme reflectă reducerea funcției hipofizare cu deficiența GH sau lipsa răspunsului la GH determinat de inflamația cronică. Totodată, același studiu constată corelații slabe până la moderat-negative în analiza comparativă a IGF-1 în raport cu parametrii de bază a activității bolii [16].

Debutul pubertății poate fi întârziat în jur de 0,4-2,2 ani față de copiii sănătoși [17]. Unele studii evidențiază că niciunul dintre adolescenții cu AJI nu au atins spre vârsta de 16 ani stadiul 5 de pubertate (conform Tanner), deși debutul pubertății a survenit în termeni fiziologici [9]. Saltul de creștere pubertar poate fi atenuat la pacienții cu AJI și, de obicei, este foarte nesemnificativ în forma sistemică a bolii. Totodată, studiile precedente reflectă reducerea semnificativă a taliei ținute la vârsta de adult la copii cu AJI [18].

În condițiile optimizării tacticii de tratament a AJI, odată cu utilizarea tratamentului biologic, se estimează o ameliorare a velocimetriei creșterii, precum și diminuarea impactului pe termen îndelungat. Mecanismul implicat nu este complet elucidat, ameliorarea fiind din contul unui control mai bun al bolii, reducerea dozelor GCS sau ambele [13, 19].

Atât creșterea în sine, cât și debutul pubertății este influențat de funcția tiroidiană. Totodată, hormonii tiroidieni fluctuează considerabil la diferite vârste fiziologice ale copilului. Implicarea tiroidei poate fi funcțională, structurală și/sau autoimună [20]. Există doar câteva studii care evaluează relația dintre AJI și tiroidita autoimună [21]. Studii complexe, în care să fie reflectate toate formele de implicare a glandei tiroide în AJI, lipsesc.

În Republica Moldova, studii care ar aborda dereglările hormonale cu influență asupra creșterii și dezvoltării la copiii cu maladii cronice, nu au fost efectuate până în prezent. De asemenea, la nivelul Republicii Moldova lipsesc date despre afectarea glandei tiroide în populația pediatrică generală. Având în vedere că impactul consecințelor clinice ale procesului inflamator cronic începe din fazele precoce ale bolii, introducerea măsurilor preventive de screening

auxologic este necesară la copiii cu AJI. Aceste măsuri pot depista dereglările de dezvoltare într-un stadiu foarte timpuriu, iar în timp, ne permit de a ameliora conduita terapeutică a lor.

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

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

Obiectivele cercetării:

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

Noutatea științifică a cercetării: În premieră, a fost realizat un studiu prospectiv de tip cohortă, orientat spre analiza disfuncțiilor endocrine în artrita juvenilă idiopatică. Direcția cercetării a vizat atât modificările funcționale la nivel central și periferic, cât și implicațiile autoimune la nivelul glandelor endocrine și modificările lor structurale. Am pus bazele interpretării analizelor hormonale de laborator în baza de percentile după vârstă și sex. Matematic, am ilustrat interconexiunile dintre sistemul endocrin și procesul inflamator cronic din artrita juvenilă idiopatică. Datele obținute au permis identificarea, printre caracteristicile specifice de boală, a predictorilor pentru potențiale disfuncții hormonale cu implicații asupra creșterii și dezvoltării copiilor. În baza sintezei datelor proprii cu cele din literatură, am elaborat algoritmul de diagnostic al comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică.

Semnificația teoretică: Natura AJI, vârsta fragedă la debut și multiplele medicamente necesare pentru gestionarea acesteia au efecte multiple asupra creșterii și dezvoltării a pacienților. Rezultatele studiului permit facilitarea stabilirii unui diagnostic precoce al disfuncțiilor endocrine, ameliorarea managementului individualizat a pacienților cu artrita juvenilă idiopatică cu complicații pentru creștere și dezvoltare. În acest mod, înțelegerea problemelor nutriționale asociate cu diagnosticul de AJI este importantă pentru identificarea lor precoce și gestionarea lor, pentru a îmbunătăți sănătatea și prognosticul copiilor afectați.

Valoarea aplicativă a temei: Rezultatele studiului elucidează dilemele de diagnostic clinic, încurajează utilizarea corectă a testelor de diagnostic al disfuncțiilor endocrine și ameliorează interpretarea lor în populația pediatrică. Au fost elaborate grafice centilice de interpretare corectă în bază de vârstă și sex a rezultatelor de laborator. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a clinicii de reumatologie din cadrul IMSP IMȘC. De asemenea, rezultatele obținute au fost valorificate în procesul didactic al Departamentului de Pediatrie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” și au fost utilizate în actualizarea PCN „Artrita juvenilă idiopatică la copii”.

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

METODOLOGIA CERCETĂRII

Pentru realizarea scopului a fost planificat un studiu observațional descriptiv transversal, ulterior continuat prin studiu observațional analitic de cohortă. Copiii din studiul observațional descriptiv au fost selectați în cadrul secției de Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în baza admisie pe listele nominale.

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

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

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

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

unde:

P₀ = Copii cu artrită juvenilă idiopatică. Conform datelor bibliografice, la copiii cu AJI, retardul creșterii survine în mediu, la 35-40% de cazuri (P₀=0.40).

P₁ = Copiii cu artrită juvenilă idiopatică. Presupunem, că în lotul de cercetare valoarea va fi de 80,0% (P₁=0,80).

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

Z_α – valoarea tabelară, când „α” – pragul de semnificație este 5%, atunci coeficientul Z_α = 1.96

Z_β – valoarea tabelară, când „β” – puterea statistică a comparației de 90.0%, atunci coeficientul Z_β = 1.28

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

Introducând datele în formula, s-a obținut:

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

Astfel, lotul de cercetare pentru etapele ulterioare trebuie să includă cel puțin 45 de copii cu AJI. Luând în considerare diferențele fiziologice variabile în populația pediatrică, ne-am propus de a include 45 copii de vârstă prepubertară și, respectiv, 45 copii de vârstă pubertară.

Protocolul cercetării a fost realizat prin utilizarea diferitor metode în funcție de etapa de realizare. Inițial, au fost aplicate *metode de observare epidemiologică și de acumulare a datelor informative*. Metoda de acumulare a datelor informative a fost realizată atât prin metode directe, cât și indirecte. Din cele directe, se enumeră *metoda observării, anchetarea, interviul și monitorizarea de durată* la 6 luni, 12 luni și 18 luni. Pentru gestionarea datelor a fost elaborat un chestionar complex de examinare a pacienților, alcătuit din 129 întrebări, fiind structurat pe mai multe compartimente: date generale, diagnostic și istoricul bolii, auxologie, evaluare pubertară, evaluare clinică, particularități clinice endocrine, date de laborator și date imagistice.

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

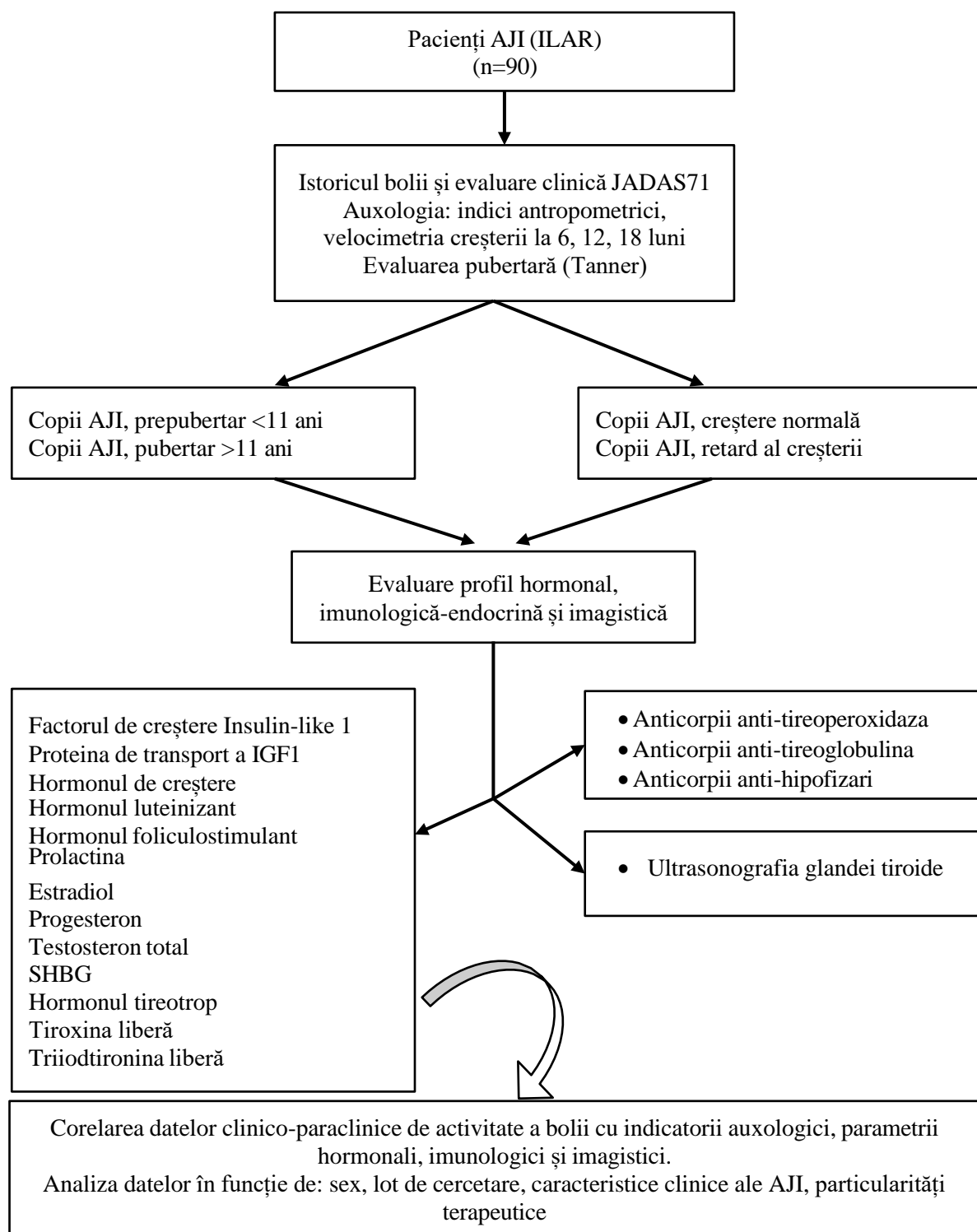


Figura 1. Design-ul cercetării

Note: AJI – artrita juvenilă idiopatică; ILAR - Liga Internațională a Asociațiilor pentru Reumatologie; DAS28 - Scorul de activitate a bolii; JADAS71 - Scorul de activitate a bolii în baza a 71 articulații; IGF1 - Factorul 1 de creștere al insulinei; SHBG - Globulina de transport a hormonilor sexuali.

SINTEZA CAPITOLELOR

CAPITOLUL 1 („Perspective actuale în studiul artritei idiopatice juvenile la copii”) cuprinde o sinteză a literaturii de specialitate referitoare la actualitățile de diagnostic, clasificare și monitorizare a AJI. Am descris informația despre dezvoltarea criteriilor de diagnostic utilizate în practica reumatologică pediatrică, cu accent asupra criteriilor de diagnostic. Am relatat informația actuală referitoare la opțiunile de tratament și impactul acestora asupra creșterii și dezvoltării la copii cu AJI [22–25].

În subcapitolul dedicat spectrului complicațiilor, maladiilor autoimune și comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică, sunt analizate rezultatele studiilor de cohortă prospective, multicentrice ce au investigat prognosticul, tratamentul și factorii de influență, dar nu și legătura dintre AJI și alte tipuri de boli autoimune. Am desfășurat la nivel teoretic impactul imunoendocrinologiei în boala cronică la copii, pe modelul AJI. De asemenea, am trecut în revistă comorbiditățile endocrine în AJI cu orientarea studiului către opțiunile de diagnostic, monitorizare și tratament [26–28].

Deși există date în literatură cu privire la disfuncția axei hipotalamo-hipofizare-periferice per ansamblu la copii și adolescenți, nu există studii epidemiologice longitudinale complexe asupra acestora în artrita juvenilă idiopatică. Subcapitolele dedicate evaluării axelor hipotalamo-hipofizare-periferice în AJI include evaluarea atât a datelor clinice relevante, dar și a biomarkerilor hormonal asociati cu disfuncției endocrine la nivel central și periferic [6, 13, 29].

În **CAPITOLUL 2 („Materiale și metode de cercetare”)** am expus design-ul studiului, criteriile de eligibilitate, metodele de investigare a pacienților, programele și metodele de examinare și procesare statistică a datelor. În cadrul studiului prospectiv de tip cohortă au fost supuși evaluării clinice, de laborator și celei imagistice 97 de copii. La toți subiecții din cercetare au fost colectate datele anamnestice, s-au evaluat factorii de risc, s-au colectat testele de laborator specifice și s-a monitorizat prospectiv evoluția pacienților la distanță de 6, 12 și 18 luni. Astfel, s-a apreciat interdependența dintre procesul inflamator al artritei juvenile idiopatice și consecințele de dezvoltare hormonal-dependente la acești copii.

Datele obținute în urma evaluării subiecților incluși în cercetare au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă, dispersională și corelațională, cu utilizarea Office365 Microsoft Excel, Visual Studio Code; librăriile de statistică și data science NumPy, SciKit Learn, Altair.. Concluziile diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost estimată folosind criteriul t-Student și one-way ANOVA (testul ANOVA unidirecționat sau ANOVA simplă) în cazul datelor parametrice. Valorile $p < 0.05$ au fost considerate semnificative. Gradul de asociere corelativă dintre parametrii evaluați a fost estimat prin aplicarea coeficientului de corelație r (Pearson). Pentru aprecierea valorii predictive a parametrilor cercetați în prognosticul dereglărilor cronice de nutriție, a fost realizată analiza ROC cu reprezentare grafică corespunzătoare și calculul ariei/suprafeței mai jos de nivelul curbei ROC- AUC.

Analiza statistică a datelor de laborator obținute în cercetare, ulterior compararea lor cu cele disponibile din bazele de date internaționale, au stat la baza elaborării graficelor centilice de interpretare a analizelor de laborator. De asemenea, acestea au stat la baza elaborării algoritmului de diagnostic destinat ameliorării procesului de diagnostic al comorbidităților endocrine în cohortele de copii cu boli cronice.

CAPITOLUL 3 („Particularitățile patternului și velocimetriei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică”) este alcătuit din 4 subcapitole, primul fiind dedicat descrierii lotului general de studiu, iar următoarele prezintă dereglările de creștere la copiii cu AJI, atât clinic, serologic, cât și prin analize statistice de corelație a valorilor clinice și hormonale obținute cu caracteristicile specifice de boală.

Studiul efectuat a inclus 97 de copii, inclusiv 52 de pacienți în cohorta copiilor prepubertali

(lotul L1 – prepubertali) și 45 de pacienți în cohorta copiilor pubertali (lotul L2 – pubertali). Vârsta medie a pacienților din lotul general este de 10,66 ani \pm 4,53 ani (Me=10,89 ani, Q1=7,25ani, Q3=14,72ani). Vârsta medie la debut în lotul general de studiu este de 6,73 ani \pm 4,08 ani (Me=6,29 ani, Q1=3,35ani, Q3=10,25ani). Durata medie a bolii în lotul general este de 3,96 ani \pm 3,91 ani (Me=2,93 ani, Q1=0,62ani, Q3=6,29ani).

În funcție de distribuția după sexe în lotul general, am înrolat în proporție de 54,63% fete (ÎI 95%: 44,73%, 64,54%) față de băieți în proporție de 45,36% (ÎI 95%: 35,45%, 55,26%).

Conform clasificării ILAR, cel mai frecvent subtip de debut al AJI, în lotul general de studiu, a fost constatat forma oligoarticulară în 44,33% din cazuri (95% ÎI: 34,44%, 54,21%), urmată de forma poliarticulară seronegativă în 36,08% din cazuri (95% ÎI: 26,52%, 45,63%), iar debutul sistemic al AJI a fost diagnosticat în 12,37% din cazuri (95% ÎI: 5,81%, 18,92%). În funcție de vârstă, în lotul L1-prepubertari cel mai frecvent am constatat debutul oligoarticular în 63,46% față de debutul poliarticular seronegativ (53,33%) în grupul L2- pubertari ($\chi^2 = 19,72$; gl=5; p=0,001).

Gradul de severitate al AJI, din punct de vedere clinic, a fost cuantificată cu ajutorul câtorva instrumente clinice (SVAD, EGBP, EGBM), inclusiv scorurile de activitate DAS28 și scorul JADAS71. În premieră, am analizat incidența și distribuția factorilor de prognostic rezervat ai AJI într-o cohortă de copii.

Analiza formelor de afectare a creșterii, a relevat, printr copiii examinați, 15,46% au manifestat hipostatură (z scor <-1,5 SD), iar alte 10,31% din ei având un z scor între -1,5SD și -1,0 SD. În cazul evaluării greutateii, în 20,62% din copii au fost suspectate stări de subnutriție cu indicii greutateii mai mici de -1,5SD pentru vârstă și sex, iar în 8,25% din ei au fost suspectate dereglări de nutriție de tip supraponderabilitate și/sau obezitate. Analiza datelor obținute pentru IMC a confirmat la 30,93% din copii stări de subnutriție și 9,28% dintre ei - cu supraponderabilitate. Pentru prima oară, s-a analizat ITP la copii cu AJI cu vârsta mai mare de 10 ani. Comparativ IMC-lui, semnificativ statistic scade rata de subnutriție în lotul general de studiu (p<0,01), precum și la băieți (p<0,01). Rezultatele analizei curbei ROC relevă că IMC rămâne a fi un predictor mai bun decât ITP pentru dereglările statutului nutrițional la copiii cu AJI.

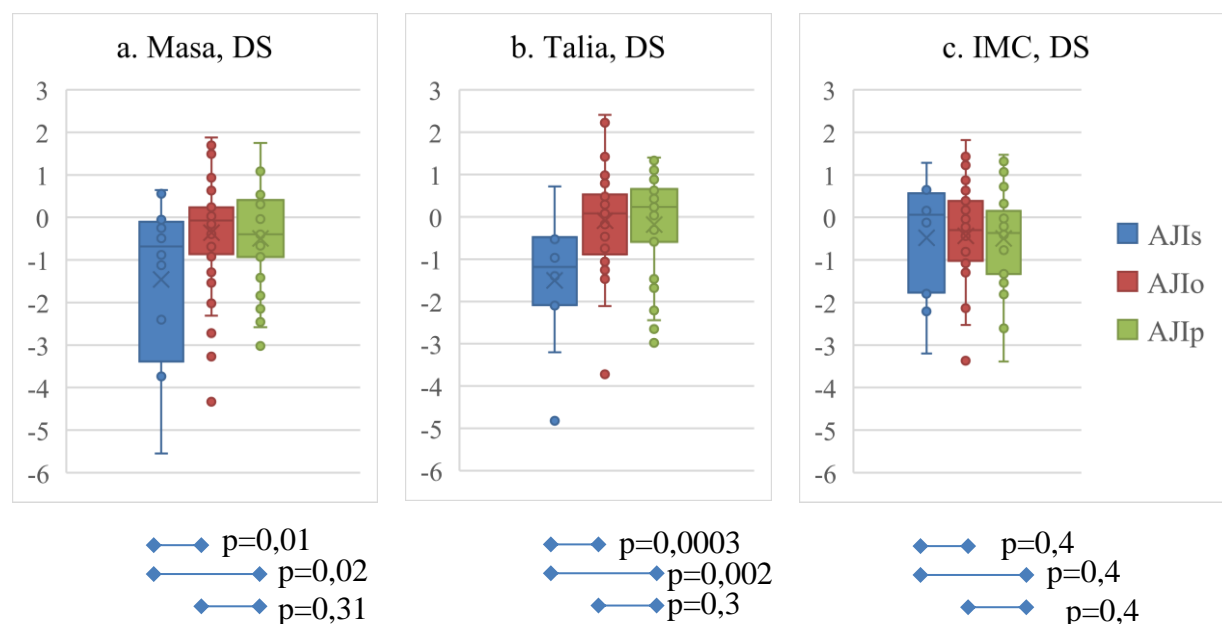


Figura 2. Evaluarea indicatorilor antropometrici (masa, talia) și IMC în funcție de subtipul de debut al AJI, SD

În funcție de vârstă, sex și pubertate (loturile L1 și L2 de cercetare) am constatat valoarea medie a taliei la înrolarea în cercetare mai mică (-0,336 SD \pm 1,03 SD) la copiii din L1 față de subiecții din lotul L2 (-0,252 SD \pm 1,51 SD), la care creșterea poate fi deja influențată de saltul de creștere pubertar. Băieții, spre deosebire de fete, au prezentat valoare negativă a SD pentru talie (-0,37 SD \pm 1,33SD versus -0,23 SD \pm 1,23 SD) însă fără diferențe statistice semnificative (Z test=0,50, $p > 0,05$).

În funcție de vârstă la debutul bolii, se determină valori mai mici ale mediilor deviațiilor standard pentru greutate și talie la acei copii cu debutul sindromului articular până la vârsta de 3 ani față de cei cu debutul după vârsta de 3 ani (Z-test=-0,96; $p > 0,05$ pentru masă, iar pentru talie - Z-test=-1,23; $p > 0,05$; Z critic 1,95).

În funcție de subtipul AJI (fig.2), Z scorul pentru evaluarea greutateii este semnificativ statistic mai mic la subiecții cu debut sistemic al AJI atât față de subiecții cu debut oligoarticular ($p < 0,05$), cât și față de debutul poliarticular seronegativ ($p < 0,05$). Z scorul pentru evaluarea greutateii este semnificativ statistic mai mic la subiecții cu debut sistemic al AJI atât față de subiecții cu debut oligoarticular ($p < 0,001$), cât și față de debutul poliarticular seronegativ ($p < 0,01$).

În funcție de durata bolii, a fost constatat că valoarea medie a taliei în grupul copiilor cu o perioadă prelungită a bolii (mai mult de 1 lună) a fost de -0,42 SD \pm 1,41 SD vs 0,01 SD \pm 0,80 SD la copii cu un diagnostic recent stabilit (tratament < 1 lună), $p < 0,05$.

În funcție de utilizarea tratamentului cu GCS. Cu o puternică semnificație statistică ($p < 0,00001$) prezintă valorile medii ale SD pentru masă și pentru talie între copiii ce au primit tratament cu GCS, Z-test=-3,96; $p < 0,00001$; Z critic 1,95.

Evaluarea creșterii în funcție de utilizarea tratamentului biologic a relevat valori mai mici la copiii ce au primit tratament biologic (-1,46 SD \pm 1,78 SD) față de cei ce nu au fost supuși tratamentului biologic (Z-test=-3,96; $p < 0,00001$; Z critic 1,95). Acestea au înregistrat diferențe semnificative statistic cu valori considerabile ale valorii p la toate punctele de evaluare – 6, 12 și 18 luni, spre deosebire de dinamica statutului nutrițional la aceleași intervale de timp pentru evaluare clinică, însă fără semnificație statistică între loturile de cercetare. Considerăm aceste date insuficiente, o limită a studiului fiind numărul sumar de pacienți ce au beneficiat de tratament biologic.

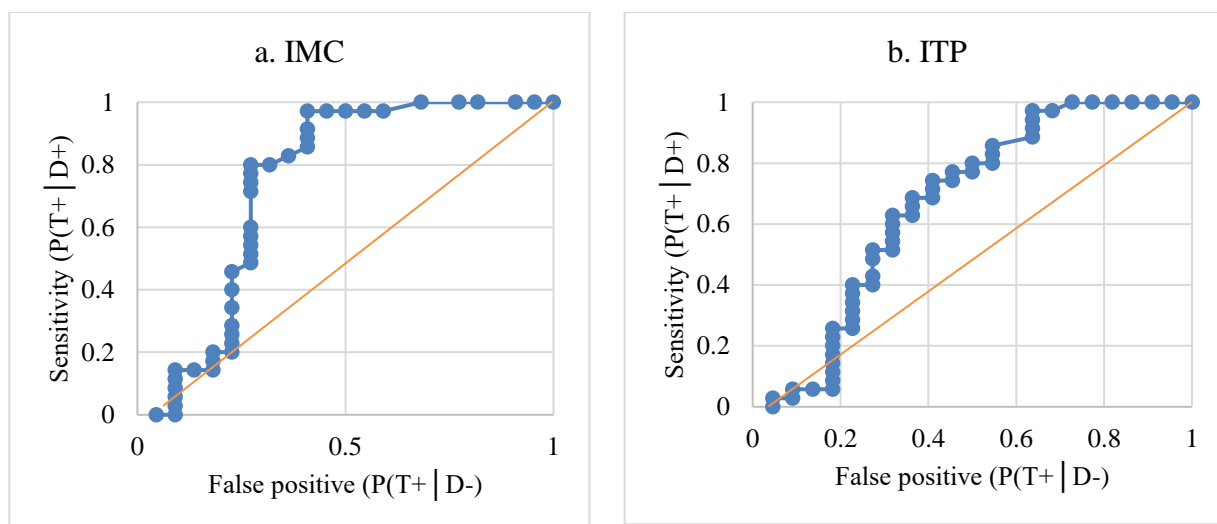


Figura 3. Curba ROC pentru IMC (a.) și ITP (b.) la copii cu AJI (>10ani)

Pentru prima oară, prezentăm datele de evaluare a indicelui triponderal (ITP) studiat într-o cohortă de pacienți cu o patologie reumatică cronică, pe modelul copiilor cu AJI. Astfel, cu diferență semnificativă statistic, observăm că la aplicarea ITP scade rata de subnutriție și, respectiv, supraponderabilitate anterior cunoscute prin aplicarea IMC în lotul general de studiu ($\chi^2 = 13,64$; $gl=3$; $p=0,003$) și în cazul băieților ($\chi^2 = 11,34$; $gl=3$; $p=0,009$). Analiza comparativă a

IMC versus ITP în rândurile fetelor nu a relevat diferențe semnificative statistice ($\chi^2 = 3,11$; $gl=3$; $p>0,05$). Aria de sub curba ROC este nesemnificativ mai mare la evaluarea IMC decât în cazul ITP. Concluziile studiului sugerează că IMC și ITP sunt semnificativ asociate cu dereglările de nutriție la copiii cu AJI. Cu toate acestea, IMC este un predictor mai bun pentru dereglările de nutriție decât ITP în rândul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani (Fig.3).

Deși, doar 15,46% din copii au fost clinic cu valori compromise ale indicatorilor antropometrici, în 41,24% din cazuri au fost detectate valori serice scăzute ale factorului 1 de creștere a insulinei (IGF1), dintre care 27,84% din cazuri cu valori corespunzătoare culoarului centilic 0,1-5, iar 13,40% din cazuri - cu valori mai mici de percentila 0,1. La polul opus, valorile serice ale proteinei 3 de transport al IGF (IGF-BP3) au fost încadrate în 43,30% din cazuri mai mari de percentila 90. Analiza statistică, în baza testului Pearson, indică o corelație intens pozitivă între aceste 2 variabile ($r=0,84$).

Astfel, ne-am propus să evaluăm incidența afectării autoimune centrale la copii cu AJI și retard al creșterii. Evaluarea anticorpilor antihipofizari a fost realizată prin metoda de imunofluorescență indirectă. Ca rezultat, toate testele efectuate au determinat în 100% din cazuri rezultate negative pentru prezența anticorpilor antihipofizari. Astfel, putem conchide că studiul realizat în premieră nu confirmă ipoteza de disfuncție autoimună centrală hipotalamo-hipofizară la copii cu AJI.

Am aplicat modelul regresiei lineare în vederea verificării modelului de predicție a parametrilor analizați. Corelație semnificativă statistică, a fost constatată în evaluarea valorii serice a IGF1 față de vârsta subiecților și, respectiv, valorile absolute ale indicatorilor antropometrici (tabel 1). Relația dintre nivelurile IGF1 și vârstă este bine documentată în literatură. Rezultatele noastre sunt în acord cu cele descrise anterior în acest domeniu. Ajustarea interpretării valorilor IGF1 în funcție de vârstă, masă și talie este esențială pentru o interpretare corectă a datelor.

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

Vârsta la debut, la fel, corelează direct proporțional cu IGF1, fiind luată în considerație drept potențial predictor pentru dereglările de creștere la copii cu AJI ($r=0,47$; $p=0,0000$). De asemenea, am constatat o corelație puternic semnificativă statistic, direct dependentă, între vârsta subiecților din cercetare și valoarea serică a IGF-BP3 ($r=0,575$). Față de indicatorii antropometrici, se păstrează corelație semnificativă statistică, direct proporțională atât cu masa ($r=0,619$), talia ($r=0,616$), cât și cu valoarea absolută a IMC ($r=0,517$). În raport cu indicatorii clinici, de laborator și cei de activitate ai AJI nu au fost identificate corelații semnificative statistice față de IGF-BP3.

În CAPITOLUL 4 („Dezvoltarea pubertară în AJI”) am prezentat impactul proceselor inflamatorii cronice autoimune pe modelul AJI asupra axei hipotalamo-hipofizaro- gonadale la copii, atât prin manifestări clinice, prin abnormalitățile hormonale centrale și periferice, dar și corelațiile dintre ele. Am abordat rolul prolactinei în calitate de hormon, precum și mediator

proinflamator în AJI.

În proporție de 24,44% dintre copii au prezentat debut tardiv al pubertății. În funcție de sexe, la băieți s-a constatat mai frecvent debutul tardiv al pubertății în 36,84% din cazuri față de sublotul fetelor în proporție de 15,38% din cazuri ($\chi^2 = 2,73$; GL=1; $p=0,09$). Follow-up-ul la distanță, la intervale de 6, 12 și 18 luni, pubertatea a fost evaluată cu evoluție lent progresivă în 26,67% dintre participanții din sublotul general de studiu, mai frecvent în cazul băieților (36,84%) față de sublotul fetelor (19,23%). Pubertate stagnată s-a observat în 8,89% cazuri dintre copii, asemenea, cu diferențe de sexe: la băieți într-un raport de 15,79% față de fete în 3,85% din cazuri ($\chi^2 = 4,52$; GL=2; $p=0,1$).

Sumarizând componentele de evaluare pubertară, stadiul Tanner la înrolare în cercetare, la băieți a fost semnificativ mai mic comparativ cu fetele ($2,89 \pm 1,72$ la băieți versus $4,65 \pm 1,12$ la fete; $z = -3,54$; $p < 0,0001$). Evaluarea pubertară, în dinamică la 6, 12 și 18 luni, denotă diferențe persistente între sexe.

Analiza statistică a relevat stadiul Tanner, corelează puternic cu indicatorii antropometrici și IMC ($r > 0,5$) atât la fete, cât și la băieți. S-a constatat o corelație invers proporțională cu indicii de apreciere a AJI atât cel raportat de către pacient/părinte (EGB-P), cât și cel raportat de către medic (EGB-M). Nu s-au depistat corelații semnificative statistic cu indicii de laborator importanți în monitorizarea AJI (VSH și PCR), precum și corelații nesemnificative statistic cu scorurile de severitate ale AJI (DAS28 și JADAS71).

În subcapitolul 2 al acestui compartiment a fost dedicat analiza rezultatelor cercetărilor efectuate la nivelul axei hipotalamo-hipofizară-gonadale. Astfel, au fost evaluați hormonii atât la nivel central (LH, FSH și prolactina), cât și la nivel periferic (testosteron total, estradiol și progesteron), precum și proteina de transport a hormonilor sexuali (SH-BG).

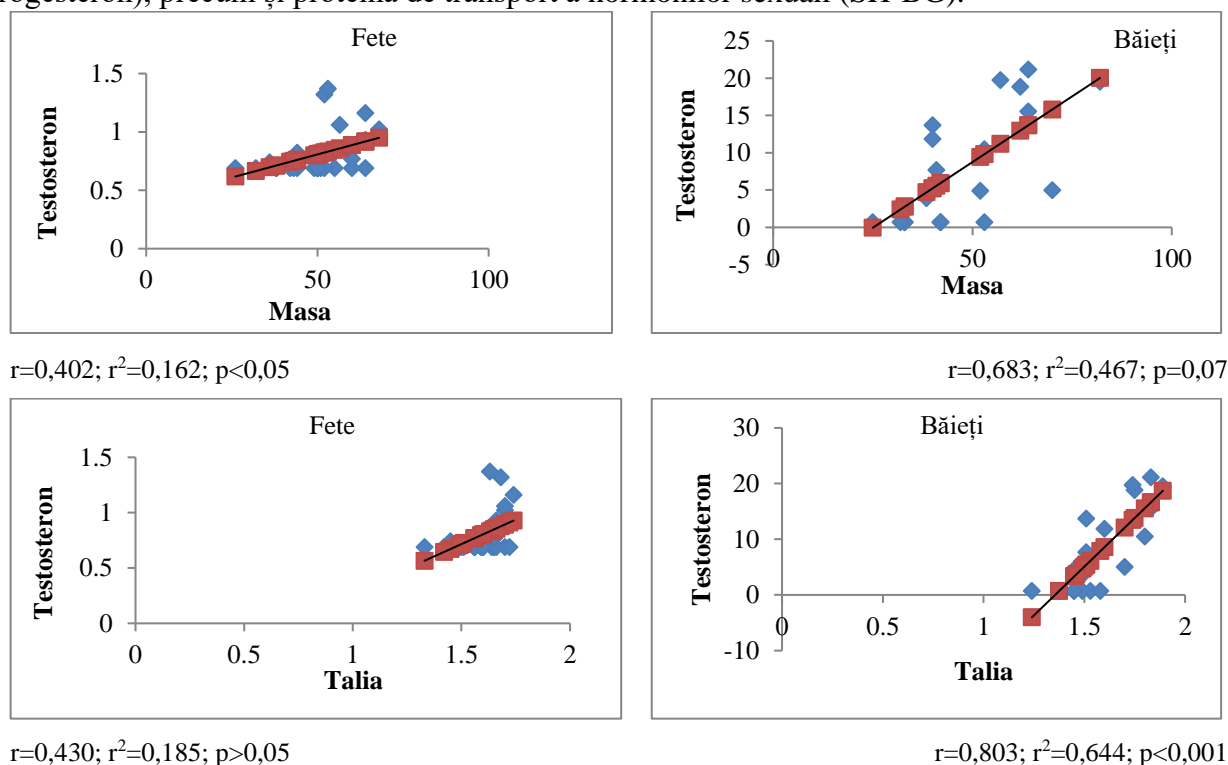


Figura 4. Valoarea predictivă a indicilor antropometrici asupra valorilor serice ale testosteronului total la copii cu AJI în funcție de sex

La nivelul tropilor hipofizari nu au fost identificate devieri majore în analizele subiecților din cercetare. În lotul fetelor, analiza hormonilor periferici predilecți sexului feminin, estrogenii și progesteronul, nu a relevat disfuncții hormonale. În cazul băieților, 28,89% dintre ei au valori ale

testosteronului cuprinse între per% 2,5 și per%50. Valorile serice ale testosteronului a relevat diferențe statistice semnificative între fete și băieți ($\chi^2 = 25,01$; $gl=3$; $p<0,00001$). Nivelul secretat de SH-BG este redus la 11,5% dintre fete și 10,5 % dintre băieți. Indicii de activitate ai AJI (VSH și PCR), precum și scorurile de activitate ale bolii (DAS28 și JADAS71) corelează invers proporțional cu analizele hormonilor tropi hipofizari și periferici gonadali doar în grupul de evaluare a băieților. Spre deosebire de băieți, la fete s-a identificat corelație directă, moderată doar între estradiol și progesteron cu scorurile de activitate a AJI.

În funcție de stadiile de dezvoltare după Tanner, s-au constatat diferențe semnificative pentru patternul de creștere (figura 5). Astfel, evaluarea taliei la subiecții subplotului T1 a fost mai compromisă cu o valoare medie a scorului Z pentru înălțime de $-1,28 \pm 1,85$ față de subiecții din subplotul T3 cu valoarea medie de $+0,48 \pm 0,78$ ($p<0,01$). De asemenea, s-au constatat diferențe statistic semnificativ inclusiv între subiecții lotului T2 vs T3 ($p<0,01$). Studiul velocimetriei creșterii în funcție de stadiul Tanner a relevat diferențe pentru valorile obținute ale IGF1 la subiecții din subplotul T1 față de cei din T2 ($p<0,05$); iar între T1 față de cei T3 – $p<0,001$. La fel, s-au constatat diferențe statistice și pentru valorile medii ale IGF-BP3 din subploturile analizate ($p<0,05$ fiind constatat între subplotul T1 față de T2 și, respectiv T3).

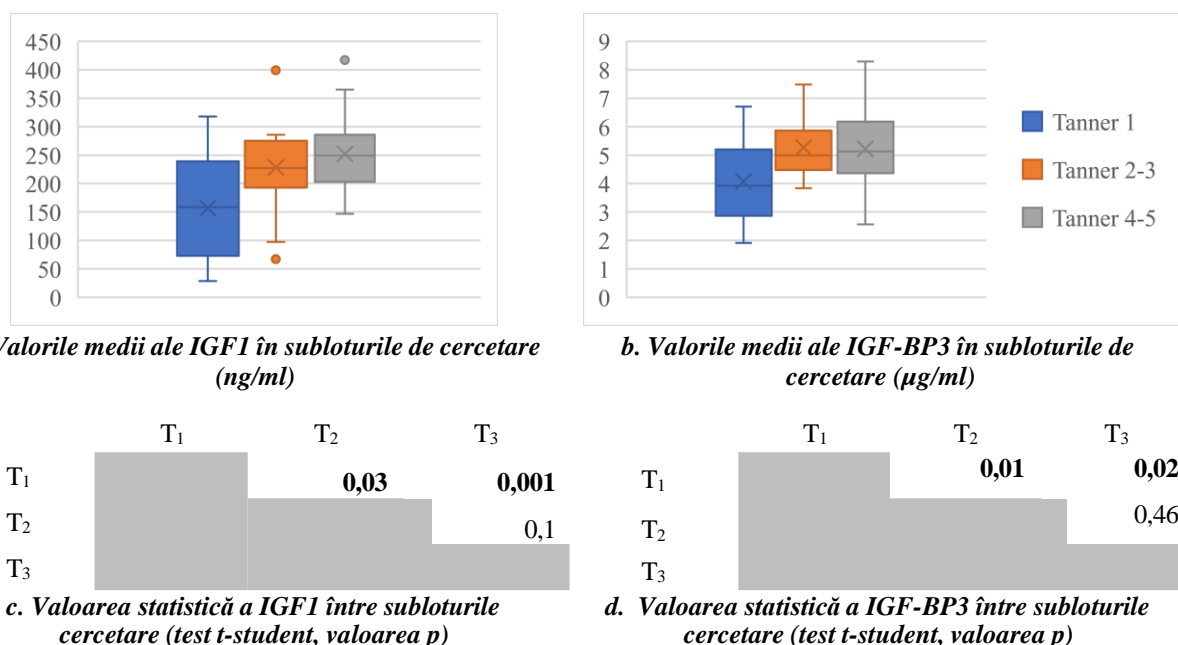


Figura 5. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-IGF1 (a) și proteinei IGF-BP3 (b) în funcție de dezvoltarea pubertară și semnificația statistică (c, d)

În subcapitolul 4 al compartimentului curent, am abordat analiza datelor cu privire la potențialul rol inflamator al PRL la pacienții cu AJI.

În 9,28% din cazuri au fost identificate valori sporite ale PRL serice, mai frecvent constatate la fete (13,21%) față de băieți (4,55%), $p<0,05$. În funcție de subtipul de debut al AJI, s-au constatat diferențe semnificative statistic între subplotul AJI sistemic față de AJI oligoarticular ($p<0,05$) și AJI sistemic față de AJI poliarticular seronegativ ($p<0,05$).

În funcție de vârsta la debutul bolii, valoare serică medie a prolactinei a fost constatată cea mai mare la acei subiecți cu debutul bolii de până la 3 ani, ulterior, la cei cu debutul între 3 și 10 ani. Astfel, semnificație statistică comparativă a fost constatată între subiecții cu debutul până la 3 ani față de cei cu debut după 10 ani ($p=0,002$), de asemenea între subiecții cu debutul între 3 și 10 ani față de cei cu debut după 10 ani ($z=1,67$; $z_{critic}=1,64$, $p=0,04$). În funcție de particularitățile

terapeutice ale AJI am identificat diferențe statistice între pacienții responderi versus cei non-responderi ($p < 0,05$). Hiperprolactinemia corelează cu durata bolii cu diferențe după sexe. Astfel, la băieți s-a identificat o predicție mai intens exprimată ($p < 0,01$), față de fete ($p < 0,05$).

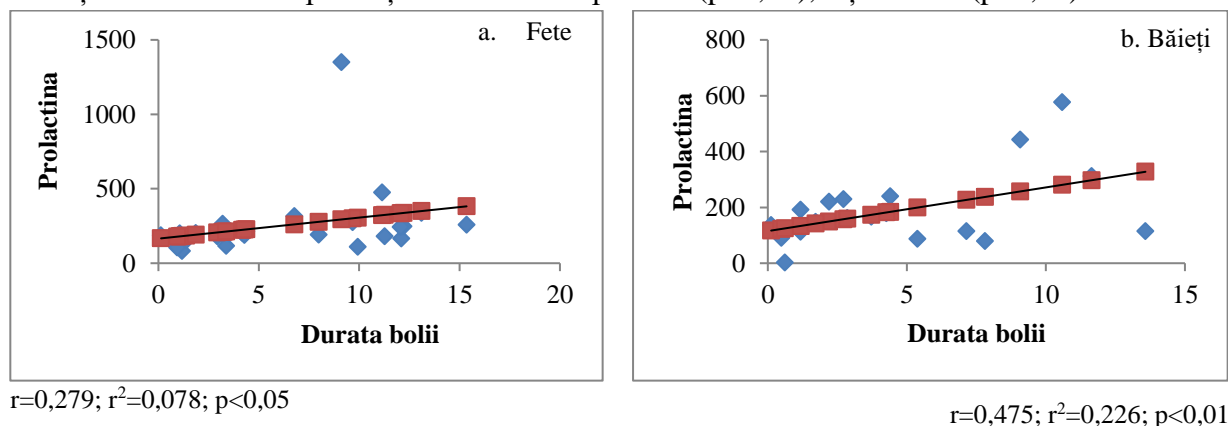


Figura 6. Valoarea predictivă a duratei bolii asupra valorilor serice ale prolactinei la fete (a.) și băieți (b.) cu AJI

În funcție de activitatea bolii, observăm o corelație direct proporțională mai puternică reprezentată în subplotul L1-prepubertari față de L2 pubertari atât pentru DAS28, cât și pentru JADAS71. O corelație invers proporțională moderată este constatată pentru băieți față de fete, de asemenea, pentru DAS28 și JADAS71.

În CAPITOLUL 5 („Impactul modificărilor hormonale tiroidiene asupra procesului de creștere în AJI”) am relatat impactul proceselor inflamatorii autoimune din AJI asupra axei hipotalamo-hipofizaro-tiroidiene atât la nivel clinic, hormonal, autoimun, cât și imagistic. De asemenea, am reprezentat prin tabele și figuri evaluarea axei HHT în AJI, cât și corelațiile dintre parametrii tiroidieni și cei specifici ai AJI.

Clinic, cel mai frecvent au fost constatate eritemul palmar (54,63%), hipertranspirația (38,14%) și dereglările de termogeneză (27,83%). Fiecare al 5-lea pacient (20,61%) din lotul de cercetare a raportat prezența palpitațiilor. Analiza comparativă în subploturile de cercetare, conform distribuției după vârstă, a relevat aproximativ aceeași distribuție a incidenței manifestărilor clinice ($\chi^2 = 10,37$; $gl=5$; $p=0,06$), diferențe fiind înregistrate în funcție de distribuția după sexe ($\chi^2 = 15,008$; $gl=5$; $p=0,01$). În toate cele 3 forme de debut al AJI, fiecare al 2 subiect inclus în studiu a prezent eritem palmar ($p < 0,05$). Manifestările clinice aferente disfuncției tiroidiene în funcție de opțiunea de tratament, precum și răspunsul pacientului a prezentat aceeași distribuție a manifestărilor clinice între subiecții dintre subploturile de comparare ($p > 0,05$).

Hormonal, am identificat diferențe semnificative între subiecții subploturilor L1 prepubertar și L2 pubertari pentru valorile serice medii ale TSH ($p < 0,0001$), fT4 ($p < 0,01$) și fT3 ($p < 0,0001$). Studiul nostru demonstrează, în mod clar, necesitatea unor intervale de referință specifice vârstei și sexului (per% sau SD) ale nivelurilor serice de TSH, fT4 și fT3. Conform centilelor după vârstă și sex, valorile TSH-lui au corespuns mai mari de per% 90 în 11,34% din cazuri, iar în 11,4% din cazuri au fost înregistrate valori, corespunzător mai mici de per%10. Astfel, hipotiroidism subclinic cu valori ale TSH mai mari de percentila 90 în subplotul copiilor prepubertari s-au constatat în 15,38% din cazuri față de 6,66% din cazuri la cei pubertari. În funcție de subtipul de debut al bolii, au fost constatate diferențe statistice semnificative între subiecții AJIs vs AJIo – $p < 0,05$; iar între subiecții AJIo vs AJIp – $p < 0,01$.

Ultrasonografic, au fost identificate modificări structurale ale tiroidei. În 13,40% din cazuri a fost înregistrată cel puțin o modificare structurală ecografică, iar în 11,34% din cazuri s-au depistat 2 și mai multe modificări structurale. La 11,34% dintre subiecții incluși în cercetare au fost înregistrate valori ale volumului glandei tiroide mai mici de [-2 SDS], iar în 2,06 % din cazuri

s-a estimat volumul glandei tiroide mai mare de [+2 SDS]. Volumul glandei tiroide este mai mare în grupul L2 cu valoarea medie de 7,35 cm³ față de 3,56 cm³ în grupul L1 (p<0,0001). În funcție de subtipul de debut al bolii, am relevat diferențe semnificative statistic doar între debutul oligoarticular și cel poliarticular seronegativ al bolii (p<0,01).

Statistic, am demonstrat că există o corelație puternic semnificativă (figura 7), direct dependentă, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH (r=0,936), fT4 (r=0,955), fT3 (r=0,752) și volumul estimat al glandei tiroide (r=0,446). Valoarea medie a volumului mediu estimat corelează moderat, invers proporțional, atât cu fT3 (r= -0,341), cât și cu fT4 (r=-0,28), însă nu corelează cu valoarea medie a TSH. În raport cu caracteristicile AJI, am identificat o corelație semnificativă, invers proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH și categoriile de vârstă, vârsta la înrolare în cercetare, durata bolii.

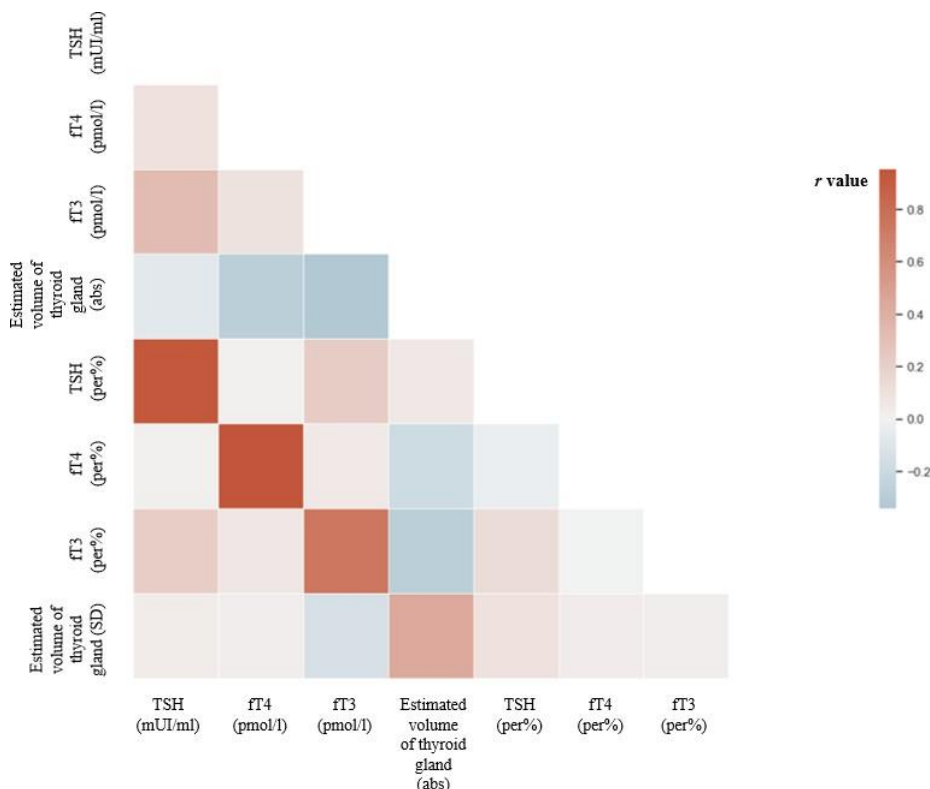


Figura 7. Reprezentarea grafică a corelațiilor dintre valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide la copiii cu AJI

De asemenea, s-a demonstrat o corelație moderat semnificativă, indirect proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH și indicatorii antropometrici – masa, talia, precum și IMC la înrolare în cercetare. De notat corelația puternică direct proporțională dintre valorile categoriale (per%) ale TSH și hormonilor tiroidieni cu indicele de activitate a bolii DAS 28, respectiv fiind r=0,936 între TSH per% și DAS 28; r=0,955 între fT4 per% și DAS 28 și, respectiv r=0,752 între fT4 per% și DAS 28. Corelațiile între parametrii tiroidieni și indicii AJI au fost diferite și în funcție de sexe.

În **CAPITOLUL „Sinteza rezultatelor obținute”** am inclus analiza comparativă a rezultatelor proprii cu cele din literatura de specialitate și ghidurile aferente patologiei abordate, cu punerea în evidență a similitudinilor și diferențelor constatate. Analiza complexă ne-a permis să elaborăm algoritmul de diagnostic (figura 8) al comorbidităților endocrine în AJI menit să amelioreze managementul acestor pacienți.

Cu referire la evaluarea și monitorizarea creșterii, constatăm că datele din literatură prezintă studii similare, care corelează aceste cazuri cu perioada îndelungată până la stabilirea diagnosticului, respectiv un proces inflamator intens exprimat, ce afectează placa de creștere [10].

Măsurile antropometrice sunt fiabile, cu costuri reduse, non-invasive și pot fi efectuate fără echipament înalt tehnologic de către personal cu pregătire minimă[13]. Datele obținute de noi sunt comparabile inclusiv cu studiile similare publicate în ultimii ani. Astfel, studiul realizat de către Mondal și colab. (2014) prezintă că analiza comparativă dintre subtipurile de debut ale AJI a arătat diferențe semnificative în evaluarea înălțimii ($p=0,011$), greutateii ($p=0,005$) și vitezei de creștere ($p=0,005$), dar nu și în indicii de masă corporal[28, 30].

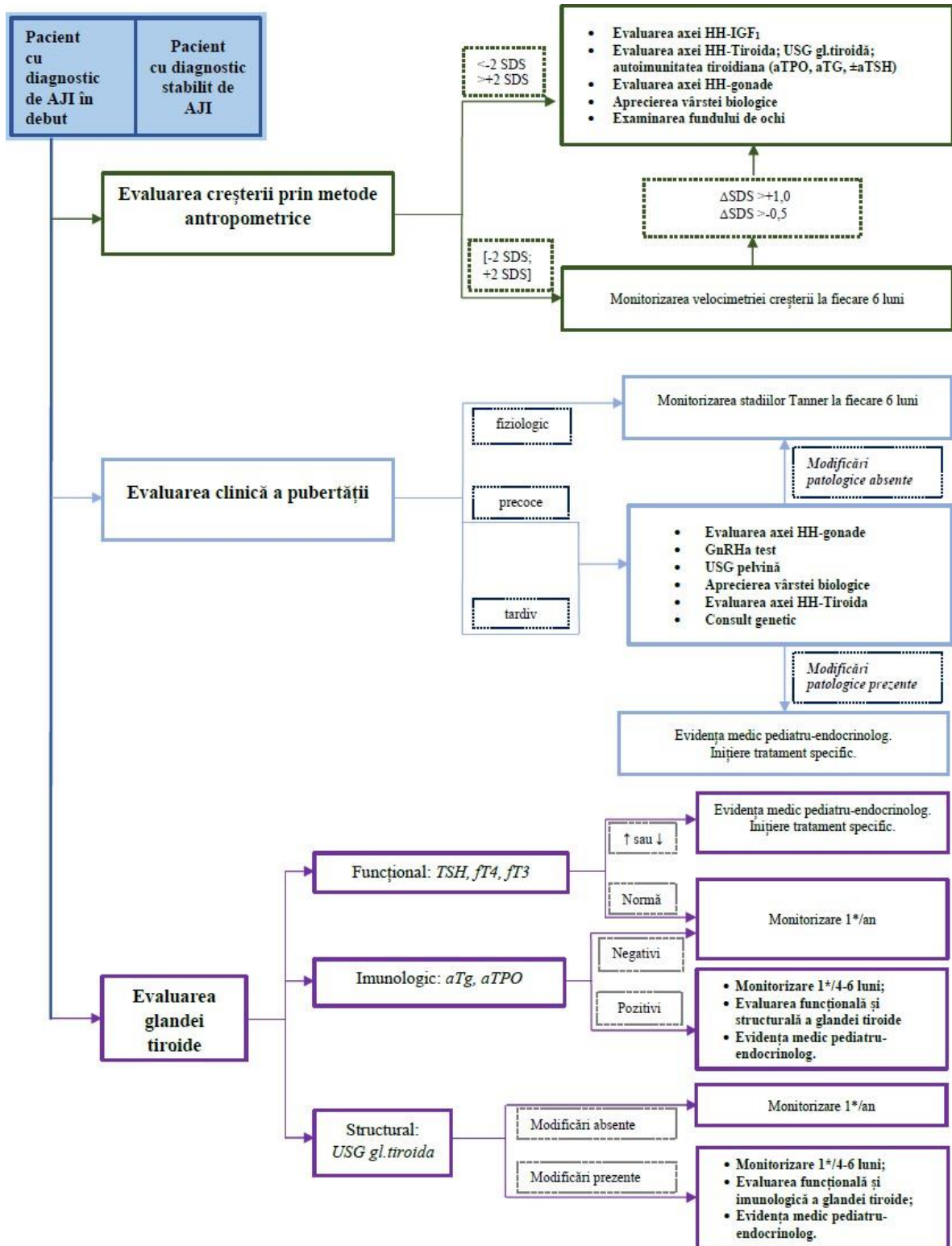


Figura 8. Conduita de diagnostic și management al comorbidităților endocrine în AJI

De altfel, suplimentarea variabilelor clinice cu cercetările de laborator ar fi putut accelera promptitudinea în stabilirea diagnosticului și aprecierea tacticii de tratament individualizare a copiilor cu AJI. În prezent, cea mai eficientă modalitate de a reduce întârzierea creșterii la copiii cu inflamație cronică este de a controla inflamația cu medicamentele disponibile actuale, reducând în același timp durata tratamentului, precum și doza. De asemenea, este important să existe un diagnostic precoce, deoarece încercările de salvare a creșterii osoase la copii trebuie să înceapă înainte de închiderea epifizară [12].

În abordarea diagnostică a copilului mic și/sau cu creștere lentă, IGF-1 seric este considerat una dintre componentele esențiale ale procedurii de screening de laborator, ca primă indicație pentru deficiența hormonului de creștere [16].

Cu referire la evaluarea și monitorizarea pubertății, am pus în evidență evaluarea stării pubertare (prin examinarea stadiului sânului la fete și a volumului testiculelor la băieți) trebuie să fie încorporată în îngrijirea de rutină a adolescenților cu boală cronică [13, 31].

Asemănătoare datelor din studiul propriu, unele studii prezintă stadiile de pubertate în funcție de vârsta la care au fost evaluate. Modificările hormonale au fost asociate cu acutizări ale bolii și/sau activitate crescută a AJI [13, 32, 33]. Conform datelor din studiul nostru, nu doar evaluarea hormonilor axei H-H-G este importantă, dar totodată și interpretarea lor corectă în bază de percentile de vârstă și sex [34]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina mecanismele exacte prin care hipogonadismul este legat de AJI și efectele pe termen lung ale substituției cu testosteron asupra prognosticului acestor pacienți.

Screeningul prin evaluarea nivelurilor de PRL este sugerat la copiii și adolescentele cu statură mică și/sau obezitate, deoarece acestea prezintă un risc mai mare. Totodată, PRL este un hormon neuroendocrin care poate provoca inflamația [35, 36]. Identificarea direcționată a hiperprolactinemiei este de o importanță semnificativă pentru managementul și urmărirea adecvată.

Screeningul comorbidităților tiroidiene la pacienții cu AJI, este importantă pentru îmbunătățirea înțelegerii noastre a comorbidității asociate bolilor cronice autoimune [20, 21, 28]. Deoarece boala tiroidiană este frecventă și poate prezenta simptome nespecifice, testele funcționale tiroidiene sunt una dintre cele mai solicitate investigații de laborator [37]. Frecvența disfuncției tiroidiene la copiii cu afecțiuni cronice este subestimată, în principal din cauza interpretării greșite a rezultatelor, valorile nefiind ajustate în funcție de vârstă și sex.

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

CONCLUZII GENERALE

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

a creșterii către 18 luni de la monitorizare, ceea ce indică un bun control al bolii care permite procesului de creștere de a recupera din diferență ($p < 0,05$).

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

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

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

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

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

puternică direct proporțională între valorile categoriale (per%) ale TSH și hormonii tiroidieni cu indicele de activitate a bolii DAS 28 ($r=0,936$ între TSH per% și DAS 28; $r=0,955$ între fT_4 per% și DAS 28 și, respectiv $r=0,752$ între fT_4 per% și DAS 28).

RECOMANDĂRI PRACTICE:

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

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

3. La nivelul medicinei specializate: (a) A se evalua profilurile hormonale (axele hipotalamo-hipofizaro-periferice) conform vârstei și sexului pacientului; (b) A se interpreta rezultatele testelor de laborator solicitate conform valorilor de referință în bază de percentile sau deviații standard corespunzătoare vârstei și sexului pacientului.

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

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Revenco N. Reumatologie pediatrică - Ghid pentru rezidenți. Chișinău: Tipografia „Reclama”, 2018, 276 p. ISBN 978-9975-58-147-9.
2. Slamang, W., Scott, C., Foster, H. A narrative review of the management of juvenile idiopathic arthritis. In: Paediatric Task Force. Global Musculoskeletal Health. 2022. 113p.
3. Tronconi, E., Miniaci, A., Pession, A.: The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis. *Ital J Pediatr.* 43, (2017). doi.org/10.1186/s13052-017-0373-9
4. Alsulami, R.A., Alsulami, A.O., Muzaffer, M.A. Growth Pattern in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2017; 07, pp. 80–95. DOI: 10.4236/ojra.2017.71007
5. Simon, T.A., Harikrishnan, G.P., Kawabata, H., Singhal, S., Brunner, H.I., Lovell, D.J.: Prevalence of co-existing autoimmune disease in juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study. *Pediatric Rheumatology.*2020; 18. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00426-9>
6. Cirillo, F., Lazzeroni, P., Sartori, C., Street, M.E. Inflammatory diseases and growth: Effects on the GH-IGF axis and on growth plate. In: *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18(9); 19 p. DOI: 10.3390/ijms18091878
7. Guzman J., Kerr T., Ward L.M., Ma J., Oen K., Rosenberg A.M., et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the ReACCh-Out cohort. In: *Pediatric Rheumatology.* 2017; 15. DOI: 10.1186/s12969-017-0196-7
8. Kimura Y., Grevich S., Beukelman T., Morgan E., Nigrovic P.A., Mieszkalski K., et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. In: *Pediatric Rheumatology.* 2017; 15. DOI: 10.1186/s12969-017-0157-1
9. Weisman H.M., Kimura Y., Schanberg L.E. *Pediatric Rheumatology, Comes of age: part 2. Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2022. 812p. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(21\)01150-9](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)01150-9)
10. Wong S.C., Dobie R., Altowati M.A., Werther G.A., Farquharson C., Ahmed S.F. Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. In: *Endocrine Reviews.* 2016; 37(1); pp.62-110. DOI: 10.1210/er.2015-1026
11. Raab A., Kallinich T., Huscher D., Foeldvari I., Weller-Heinemann F., Dressler F., et al. Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate- data of the German BIKER registry. In: *Pediatric Rheumatology.* 19, (2021). <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00522-4>
12. Sederquist B., Fernandez-Vojvodich P., Zaman F., Sävendahl L. Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol.* 53, (2014). <https://doi.org/10.1530/JME-14-0006>
13. d’Angelo D.M., Di Donato G., Breda L., Chiarelli F.: Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19:28. DOI: 10.1186/s12969-021-00521-5
14. Murray P.G., Clayton P.E. Disorders of Growth Hormone in Childhood. In: NCBI Bookshelf. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext.* MDText.com, Inc. 2022; 57 p.
15. Van Hemelrijck M., Shanmugalingam T., Bosco C., Wulaningsih W., Rohrmann S. The association between circulating IGF1, IGFBP3, and calcium: Results from NHANES III. In: *Endocr Connect.* 2015; 4, pp.187–195. <https://doi.org/10.1530/EC-15-0039>
16. Wit J.M., Joustra S.D., Losekoot M., Van Duyvenvoorde H.A., De Bruin C. Differential diagnosis of the short IGF-I-deficient child with apparently normal growth hormone secretion. In: *Horm Res Paediatr;* 2021; 94: 81-104. DOI: 10.1159/000516407 20

17. Umlawska W., Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of Medical Science*. 2010; 6(1); pp.19-23. DOI: 10.5114/aoms.2010.13501
18. Gharahdaghi N., Phillips B.E., Szewczyk N.J., Smith K., Wilkinson D.J., Atherton P.J. Links Between Testosterone, Oestrogen, and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis and Resistance Exercise Muscle Adaptations. In: *Frontiers in Physiology*. 2021; 11; 12p. DOI: 10.3389/fphys.2020.621226
19. Świdrowska J., Zygmunt A., Biernacka-Zielińska M., Stańczyk J., Smolewska E. Influence of biologic therapy on growth in children with chronic inflammatory connective tissue diseases. *Reumatologia*. 2015. 53, 14–20. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.50552>
20. De Luca R., Davis P.J., Lin H.Y., Gionfra F., Percario Z.A., Affabris E., et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. In: *Frontiers in Cell and Developmental Biology* . 2021; 8; 9p. DOI: 10.3389/fcell.2020.614030
21. Duncan Bassett J.H., Williams G.R.: Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. In: *Endocrine Reviews*. 2016: 37(2); pp.135-187. 10.1210/er.2015-1106
22. Petty R.E., Sothwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. In: *J Rheumatol*. 2004: 31, 390–392.
23. Hou, X., Qu, H., Zhang, S., Qi, X., Hakonarson, H., Xia, Q., Li, J.: The Multi-Omics Architecture of Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Cells*. 2020; 9(10); 21p. DOI: 10.3390/cells9102301
24. Sur L.M., Gaga R., Duca E., Sur G., Lupan I., Sur D., et al. Different chronic disorders that fall within the term juvenile idiopathic arthritis. In: *Life*. 2021; 11(5); 9p. DOI: 10.3390/life11050398
25. Revenco, N., Moroşanu, D., Groppa, L., Mazur, M., et al. Protocol Clinic Naţional "Artrita juvenilă idiopatică.. MS RM. 2016
26. Guo L.Z. Interaction between Neuroendocrinology and Immunology: Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Immunoendocrinology. In: *Open J Endocr Metab Dis*. 2021; 11, 63–69. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2021.112005>
27. Schulz C., Fuehner S., Schlüter B., Fobker M., Sengler C., Klotsche J., et al. Prevalence of autoantibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the German inception cohort ICON-JIA. In: *Pediatric Rheumatology*. 2022; 20. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00668-9>
28. van Straalen J.W., de Roock S., Giancane G., Alexeeva E., Koskova E., Mesa-del-Castillo Bermejo P., et al. Prevalence of familial autoimmune diseases in juvenile idiopathic arthritis: results from the international Pharmachild registry. In: *Pediatric Rheumatology*. 2022; 20. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00762-y>
29. De Zegher F., Reynaert N., De Somer L., Wouters C., Roelants M. Growth Failure in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Prolonged Inflammation despite Treatment with Biologicals: Late Normalization of Height by Combined Hormonal Therapies. In: *Horm Res Paediatr*. 2019; 90, 337–343. <https://doi.org/10.1159/000489778>
30. Rakesh M., Sumantra S., Niloy K., Swati C., Avijit H., Tapas S. et al. Growth of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian Pediatr*. 2014; 51, pp.199–202
31. Kao K.T., Denker M., Zacharin M., Wong S.C. Pubertar abnormalities in adolescents with chronic disease. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33:1–23. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.009
32. Maher S.E., Ali F.I. Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis. In: *Rheumatol Int*. 2013; 33: 2123–2126. <https://doi.org/10.1007/s00296->

33. Zernyuk A.D., Cutusheva G.F., Kostik M.M., Masalova V. V. Analysis of Menstrual Dysfunction in Girls Suffering from Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *International Journal of BioMedicine*. 2013; 3, pp.274–278.
34. Holmes D.T., van der Gugten J.G., Jung B., McCudden C.R. Continuous reference intervals for pediatric testosterone, sex hormone binding globulin and free testosterone using quantile regression. In: *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab*. 2021; 22: 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.10.005>
35. Clapp C., Ortiz G., García-Rodrigo J.F., Ledesma-Colunga M.G., Martínez-Díaz O.F., Adán, N., et al. Dual Roles of Prolactin and Vasoinhibin in Inflammatory Arthritis. In: *Frontiers in endocrinology*. 2022; 13: 7 p. DOI: 10.3389/fendo.2022.905756
36. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. In: *Best practice & Research clinical endocrinology & metabolism*. 2019; 33(6): 15p. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324.
37. Yamada S., Horiguchi K., Akuzawa M., Sakamaki K., Yamada E., Ozawa A., et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. In: *Thyroid*. 2023; 33: 428–439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567>

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE
a dnei EREMCIUC Rodica, absolventa doctoratului, Departamentul Pediatrie,
realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema
„Axa hipotalamo-hipofizară în artrita juvenilă idiopatică la copii”,
programul de doctorat 322.01 Pediatrie și Neonatologie, Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• **Capitol în monografie:**

1. **Eremciuc R.** Dereglările sistemului endocrin în afecțiunile reumatice. În *Reumatologie pediatrică*. Revenco N., Chișinău: Tipografia ”Reclama”; 2018, pp. 61-83 p. ISBN 978-9975-58-147-9.

• **Capitol în manuale:**

2. Revenco N., **Eremciuc R.** Patologia sistemului endocrin. În *Pediatrie ediția a II-a*. Revenco N., Chișinău: Tipografia ”Reclama”; 2020, pp. 955-986. ISBN 978-9975-58-259-9.

• **Capitol în suport de curs:**

3. **Eremciuc R.** Creșterea și dezvoltarea copiilor. În *Nursing pediatric*. Revenco N., Chișinău: Tipografia ”Taicom”; 2021, pp. 53-95. ISBN 978-9975-58-257-5.

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

4. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Nikitina I., Revenco N. Thyroid Hormones Interpretation in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering IFMBE Proceedings Springer, Cham*. 2023; 6 (91): 487-495. ISSN 16800737 ; DOI: 10.1007/978-3-031-42775-6_52
5. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. The clinical and paraclinical efficacy of tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021, 56(2):185-192. ISSN 1584-9244. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.2.07>.
6. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Treatment with Golimumab in juvenile idiopathic arthritis. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2022, 57(2): 136-143. ISSN 1584-9244. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.2.02>

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

7. Revenco N., **Eremciuc R.**, Afectarea hepatică în maladiile autoimune sistemice la copii (revista literaturii), În: *Sănătatea publică, economie și management în medicină*. 2017 4(74): 122-126. ISSN 1729-8687
8. **Eremciuc R.**, Revenco N. Particularitățile creșterii la copiii de vârstă prepubertară cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Buletin de perinatologie*. 2020, 3(88): 60-64. ISSN 1810-5289
9. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Tratamentul cu preparatul Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică – eficiența clinică și paraclinică. În: *Buletin de perinatologie*. 2021, 2(91): 6-10. ISSN 1810-5289.

• **Articole în culegeri științifice internaționale:**

10. **Eremciuc R.**, Revenco N., Cracea A., et al. Corelațiile dintre volumul estimat al glandei tiroide și indicii artritei juvenile idiopatice. În: *Concepte actuale în practica pediatrică* sub redacția I.Miron, Ed.Gr.T.Popa: 2023; pp.201-207, ISBN 978-606-544-899-5
- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**
 - ✓ **naționale cu participare internațională**
 11. **Eremciuc R.**, Revenco N. Height velocity and pubertal development in patients with juvenile idiopathic arthritis. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului", ediția a V-a*. Chișinău, Republica Moldova, 2022; pp.24-31. ISBN 978-9975-58-274-2.
 12. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Eficiența clinică și paraclinică a preparatului Golimumab în artrita juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului", ediția a V-a*. Chișinău, Republica Moldova, 2022; pp.11-16. ISBN 978-9975-58-274-2.
 13. Iacomi V., Revenco N., **Eremciuc R.**, et al. Monitorizarea terapiei cu metotrexat în artrita juvenilă idiopatică: variații farmacogenetice. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului", ediția a V-a*. Chișinău, Republica Moldova, 2022; pp.17-23. ISBN 978-9975-58-274-2.
 - ✓ **naționale**
 14. Revenco N., Nikitina I., **Eremciuc R.**, et al. Secreția hormonului de creștere bioinactiv la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale „Ziua Bolilor Rare 2023”*. Chișinău, Republica Moldova, 28 februarie 2023; pp. 17-20. ISBN 978-9975-58-297-1
 15. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Registrul național al pacienților cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Simpozionului Național cu participare internațională: „Registrul Maladiilor reumatice la copii: Experiența Republicii Moldova”, 2023*; pp.5-11. ISBN 978-9975-58-274-2.
 16. Revenco N., Nikitina I., **Eremciuc R.**, et al. Impactul opțiunilor de tratament asupra velocimetriei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Simpozionului Național cu participare internațională: „Registrul Maladiilor reumatice la copii: Experiența Republicii Moldova”, 2023*; pp.12-22. ISBN 978-9975-58-274-2.
 17. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Dereglările microcirculației periferice la pacienții cu fenomen Raynaud. În: *Materialele Simpozionului Național cu participare internațională: „Registrul Maladiilor reumatice la copii: Experiența Republicii Moldova”, 2023*; pp.62-68. ISBN 978-9975-58-274-2.
 18. Revenco N., **Eremciuc R.**, Cracea A., et al. Teste funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”, ediția a VI-a*, 2023; pp. 6-13. ISBN 978-9975-58-290-2.
 19. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Algorithm for puberty evaluation in juvenile idiopathic arthritis. În: *Culegerea de lucrări a Conferinței naționale cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”*. 22-23 septembrie 2023; pp. 8-11. ISBN 978-9975-58-293-3.
 - **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
 20. Revenco N., Bobu A., **Eremciuc R.**, et al., Falimentul creșterii în evoluția progresivă a artritei juvenile idiopatice. În: *A III-a Conferință Națională cu participare internațională*

- a Societății Române de Reumatologie Pediatrică. Volum de rezumate. Iași, România: 2015; pp. 33-34. ISSN 2457- 2764.*
21. Revenco N., **Eremciuc R.**, The impact of glucocorticoid therapy on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book of the 3rd International Conference on Nutrition and Growth*. Vienna, Austria: 17-19 martie 2016; p. 160.
 22. **Eremciuc R.**, Revenco N. Stările de hiperprolactinemie în artrita juvenilă idiopatică. În: *Buletin de Perinatologie*. 2018, 4(80): 84. ISSN 1810-5289.
 23. Revenco N., **Eremciuc R.** Patternul tiroidian la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie "Progrese în Pediatrie"*. București, România: 21-24 martie 2018; vol. LXVII(suppl.); pp. 100-101. ISSN 1454-0398.
 24. **Eremciuc R.** Ultrasound features of thyroid gland in juvenile idiopathic arthritis. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Ed. 7th edition, 3-5 mai 2018, Chișinău: 2018; 7; pp. 60-61.
 25. Revenco N., **Eremciuc R.**, Mătrăgună N., et al. Valorile serice ale factorului de creștere de tip insulenic 1 în artrita juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Conferința Națională cu participare internațională "Zilele Pediatrie Iașene "N.N.Trifan", ediția a XXXI-a*. Iași, România: 3-6 octombrie 2018; p. 124. ISSN 2537-1401.
 26. Revenco N., **Eremciuc R.**, Moțpan O., et al. Dereglările de nutriție la copii cu afecțiuni reumatologice. În: *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie "Progrese în Pediatrie"*. București, România: 21-24 martie 2018; vol. LXVII(suppl.); p. 100. ISSN 1454-0398.
 27. **Eremciuc R.**, Iacom V., Revenco N., et al. Dileme de diagnostic la copilul mic cu refuz la mers (serie de cazuri clinice). În: *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie*. București, România: 3-6 aprilie 2019; LXVIII(suppl.); pp. 79-80. ISSN 1454-0398.
 28. **Eremciuc R.**, Revenco N. Evaluarea velocimetriei creșterii în artrita juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie*. București, România: 3-6 aprilie 2019; LXVIII(suppl.); p. 80. ISSN 1454-0398.
 29. **Eremciuc R.**, Revenco N. Hyperprolactinemia in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Hormone research in paediatrics. 58th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*. Vienna, Austria: 19-21 september 2019, 91(suppl. 1); p. 181.
 30. **Eremciuc R.**, Revenco N. Thyroid nodules in pediatric practice. În: *Volum de rezumate. Acta Medica Transilvanica. National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România: 3-6 october 2019; 24(3): 51-53. ISSN 2559-6500.
 31. **Eremciuc R.**, Revenco N. Dobrotă L. Growth velocity in juvenile idiopathic arthritis. În: *Volum de rezumate. Acta Medica Transilvanica. National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România: 3-6 october 2019; 24(3): 54-56. ISSN 2559-6500.
 32. Iacom V., Revenco N., **Eremciuc R.**, et al. Pediatric joint pain approach: a case series. În: *Volum de rezumate. Acta Medica Transilvanica. National Conference with international participation "The Biennale Sibiu-Chișinău", III edition*. Sibiu, România: 3-6 october 2019; 24(3): 57-59. ISSN 2559-6500.
 33. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Growth monitoring in children of prepubertal age with juvenile idiopathic arthritis. In: *Electronic abstract book. 1st Congress of the International Association of Preventive Pediatrics*. Belgrade, Serbia: 2020; p.49.

34. **Eremciuc R.**, Revenco N. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. În: *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie*. București, România: 2021; LXX(Supl.), p. 63.
35. **Eremciuc R.** Influence of hypothalamic dysfunctions on growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. În: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău: 2021; p. 365. ISBN 978-9975-82-223-7
36. **Eremciuc R.** Hypothalamic abnormalities in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Ed. 9th edition, 12-14 mai 2022, Chișinău: 2022; p. 273. ISBN 978-9975-3544-2-4
37. Revenco N., **Eremciuc R.**, Bujor D. Dereglările de creștere și dezvoltare la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă. În: *Volum de rezumate. Conferința națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N. Trifan", ed. a XXXIV"*. Iași, România: 15-18 iunie 2022; p. 175-177.
38. **Eremciuc R.**, Revenco N., Nikitina I., et al. Managementul dereglărilor de creștere la copii cu afecțiuni cronice după modelul artritei juvenile idiopatice. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău: 2022; 29 (3), anexa 1; p. 383. ISSN 2345-1467.
39. **Eremciuc R.**, Revenco N., Gaidarji O. Development abnormalities in patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book. The 7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity*. Turin, Italy, 16-18 march 2023, p. 145
40. **Eremciuc R.**, Dolapciu E., Revenco N., et al. Immunological peculiarities in children with SARS-COV2 infections. In: *Abstract book. 41 Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases*. Lisbon, Portugal, 8-12 may 2023, p. 1536.
41. **Eremciuc R.**, Revenco N., Nikitina I., et al. Thyroid hormones interpretation in children with juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book. 6th International Conference on nanotechnologies and biomedical engineering*. Chisinau, Republic of Moldova: 20-23 september 2023; p. 113. ISBN 978-9975-72-773-0
42. **Eremciuc R.**, Revenco N. Pattern-ul creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică în dependență de opțiunile de tratament. In: *Volum de rezumate. A 7-a ediție a Conferinței Naționale de Reumatologie Pediatrică "Prezent și perspective în bolile reumatismale ale copilului"*. Iași, România: 14-16 septembrie 2023; p. 6.
43. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Implementarea Registrului Național cu Artrita Juvenilă Idiopatică în Republica Moldova. In *Volum de rezumate. A 7-a ediție a Conferinței Naționale de Reumatologie Pediatrică "Prezent și perspective în bolile reumatismale ale copilului"*. Iași, România: 14-16 septembrie 2023; p. 11
44. **Eremciuc R.**, Revenco N., Gaidarji O., et al. Hormonal predictors in juvenile idiopathic arthritis. In: *Abstract book. PReS 2023. 29th European Paediatric Rheumatology Congress*. Rotterdam, The Netherlands: 28 september- 1 october 2023; p. 179.
45. **Eremciuc R.**, Revenco N., Gaidarji O., et al. Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale în artrita juvenilă idiopatică. In: *Abstract book. The 16th National Congress of Romanian Society of Pediatrics*. Sinaia, Romania: 27-30 september 2023; p. 51.
46. **Eremciuc R.**, Gaidarji O., Revenco N., et al. Valoarea predictivă a indicelui de masa corporală în artrita juvenilă idiopatică. In: *Abstract book. The 16th National Congress of Romanian Society of Pediatrics*. Sinaia, Romania: 27-30 september 2023; p. 96-97.
47. **Eremciuc R.**, Revenco N., Nikitina I., et al. Predictorii hormonalii hipofizari în artrita juvenilă idiopatică. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău: 2023; 10(3), anexa 1; p. 559. ISSN 2345-1467.

- **Protocoloale clinice naționale:**

48. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Artrita reactivă la copil. În: *Protocolul clinic național* –266. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Chișinău, 2016; 30 p.
49. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Artrita postinfecțioasă la copii. În: *Protocolul clinic național* – 267. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Chișinău, 2016; 30 p.
50. Revenco N., Cracea A., **Eremciuc R.**, et al. Artrita juvenilă idiopatică. În: *Protocolul clinic național* – 7. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Chișinău, 2016; 49 p.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 - 51. Revenco N., **Eremciuc R.** Evaluarea factorului 1 de creștere al insulinei în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 5942, 08.09.2022.
 - 52. Revenco N., **Eremciuc R.** Evaluarea anticorpilor antihipofizari în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 5943, 08.09.2022
 - 53. Revenco N., **Eremciuc R.** Algoritm de diagnostic și management al comorbidităților endocrine în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6170, 15.01.2024
 - 54. Revenco N., **Eremciuc R.** Evaluarea indicelui de masă triponderal în interpretarea statutului nutrițional la copii. Certificat de inovator RM MS nr. 6171, 15.01.2024
 - 55. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de percentile în interpretarea valorilor serice ale IGF1 și IGF-BP3 în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6172, 15.01.2024
 - 56. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de percentile în interpretarea valorilor serice ale testosteronului și proteinei de transport a hormonilor gonadali în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6173, 15.01.2024
 - 57. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de percentile în interpretarea valorilor serice ale testelor funcționale tiroidiene în artrita juvenilă idiopatică. Certificat de inovator RM MS nr. 6174, 15.01.2024
 - 58. Revenco N., **Eremciuc R.** Aplicarea metodei de evaluare și interpretare a volumului glandei tiroide estimat ecografic la copii. Certificat de inovator RM MS nr. 6175, 15.01.2024
 - **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 - 59. **Eremciuc R.** Falimentul creșterii în evoluția progresivă a artritei juvenile idiopatice. A *III-a Conferința Națională cu participare Internațională a Societății Române de Reumatologie Pediatrică „Noutăți și perspective în reumatologia pediatrică”*. Iași, România, 27-29 mai 2015.
 - 60. **Eremciuc R.** Diagnosticul artritei juvenile idiopatice sistemice– analiza comparativă a criteriilor de diagnostic. *Zilele Pediatriei Ieșene ”N.N.Trifan” cu participare internațională, ediția XXIX*. Iași, România, 20-22 octombrie 2016.
 - 61. **Eremciuc R.** Indicele de masă corporală – metodă de screening a dereglărilor de nutriție la copii. *Zilele Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”*, București, România, 9-10 decembrie 2016.
 - 62. **Eremciuc R.** Dereglările de nutriție la copii cu afecțiuni reumatologice. *Conferința Națională de Pediatrie ”Progrese în Pediatrie”*. București, România: 21-24 martie 2018
 - 63. **Eremciuc R.** Valorile serice ale factorului de creștere de tip insulenic 1 în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința Națională cu participare internațională ”Zilele Pediatrie Ieșene ”N.N.Trifan”, ediția a XXXI-a*. Iași, România: 3-6 octombrie 2018
 - 64. **Eremciuc R.** Thyroid nodules in pediatric practice. *2019 ESPE Winter School*. Shabran, Azerbaijan, 22-28 February, 2019

65. **Eremciuc R.** Evaluarea velocimetriei creșterii în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința Națională de Pediatrie. „Ghiduri și Protocoale în Pediatrie”*. București, România, 3-6 aprilie 2019.
 66. **Eremciuc R.** Growth velocity in juvenile idiopathic arthritis. *National Conference with international participation “The Biennale Sibiu-Chișinău”, III edition*. Sibiu, România, 3-6 october 2019.
 67. **Eremciuc R.** Growth monitoring in children of prepubertal age with juvenile idiopathic arthritis. *Ist IAPP Congress, Serbia, 20-22 november 2020*.
 68. **Eremciuc R.** Нарушения функций гипоталамуса у детей с ювенильным артритом, *XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 5-7 марта 2021 года*
 69. **Eremciuc R.** Dereglările de creștere și dezvoltare la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă. *Conferința națională “Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan”, ediția a XXXIV-a”*. Iași, România, 15-18 iunie 2022.
 70. **Eremciuc R.** Corelațiile dintre volumul estimat al glandei tiroide și indicii artritei juvenile idiopatică. *Conferința națională “Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan”, ediția a XXXV-a”*. Iași, România, 22-24 iunie 2023.
 71. **Eremciuc R.** Pattern-ul creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică în dependență de opțiunile de tratament. *A VII-a ediție a Conferinței Naționale de Reumatologie Pediatrică cu participare internațională – Prezent și perspective în bolile reumatismale ale copilului*, Iași, România, 14-16 septembrie 2023
 72. **Eremciuc R.** Thyroid hormones interpretation in children with juvenile idiopathic arthritis. *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Chisinau, Republica Moldova, 20-23 septembrie 2023.
 73. **Eremciuc R.** Evaluarea axei hipotalamo-hipofizare-gonadale în artrita juvenilă idiopatică. *Al XVI-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională*. Sinaia, Romania, 27-30 septembrie 2023.
 74. **Eremciuc R.** Afectarea creșterii la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică. Conferința „*Controverse în tulburările de creștere și dezvoltare la copil*”. Timișoara, România, 8-11 noiembrie 2023.
- ✓ **naționale**
75. **Eremciuc R.** Stările de hiperprolactinemie în artrita juvenilă idiopatică. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, materanzilor, rezidenților și studenților*, Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
 76. **Eremciuc R.** Particularitățile creșterii la copiii de vârstă prepubertară cu artrită juvenilă idiopatică. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: 21-23 octombrie 2020.
 77. **Eremciuc R.** The influence of hypothalamic dysfunctions on the growth and puberty of children with idiopathic juvenile arthritis. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 76-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*. Chișinău: 20-22 octombrie 2021.
 78. **Eremciuc R.** Hypothalamic abnormalities in children with juvenile idiopathic arthritis, *9th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chisinau: 12 – 14 mai 2022.

79. **Eremciuc R.** Height velocity and pubertal development in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului"*, ediția a V-a. Chișinău: 2022.
 80. **Eremciuc R.** Preparatul Golimumab în artrita juvenilă idiopatică la copii. *Conferința națională cu participare internațională de Pediatrie „Actualități în practica pediatrică: provocări și succese”*. Chișinău: 16 septembrie 2022.
 81. **Eremciuc R.** Managementul dereglărilor de creștere la copii cu afecțiuni cronice după modelul artritei juvenile idiopatică. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*. Chișinău: 19-21 octombrie 2022.
 82. **Eremciuc R.** Secreția hormonului de creștere bioactiv la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Conferința națională „Ziua Bolilor Rare 2023”*. Chișinău: 28 februarie 2023.
 83. **Eremciuc R.** Impactul opțiunilor de tratament asupra velocimetriei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Simpozionul național cu participare internațională „Registrul maladiilor reumatice la copii: experiența Republicii Moldova”*, 31 martie 2023.
 84. **Eremciuc R.** Teste funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a VI-a „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”*, 26-27.05. 2023.
 85. **Eremciuc R.** Algorithm for puberty evaluation in juvenile idiopathic arthritis. *Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”*. Chisinau, Republica Moldova, 22-23 septembrie 2023.
 86. **Eremciuc R.** Predictorii hormonal hipofizari în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” dedicată aniversării a 78-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, Republica Moldova, 18-20 octombrie 2023.
 87. **Eremciuc R.** Studiul genetic asupra comorbidităților autoimune în artrita juvenilă idiopatică. *Colocviu național „Artrita juvenilă idiopatică: perspective și oportunități”*. Chișinău, Republica Moldova, 03 noiembrie 2023.
 88. **Eremciuc R.** Comorbidități endocrine la copiii supraviețuitori de cancer. *Conferința națională "Actualități în diagnosticul și tratamentul tumorilor la copii"*. Chișinău, Republica Moldova, 01 decembrie 2023
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 - 89. **Eremciuc R.** The impact of glucocorticoid therapy on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *The 3rd International Conference on Nutrition and Growth*. Vienna, Austria: 17-19 martie 2016.
 - 90. **Eremciuc R.** Thyroid nodules in pediatric practice. *57th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*. Athens, Greece, 27-29 september 2018.
 - 91. **Eremciuc R.** Hyperprolactinemia in children with juvenile idiopathic arthritis. *58th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*. Vienna, Austria, 19-21 september 2019.

92. **Eremciuc R.** Liver stiffness in low-dose metotrexate use in JIA patients. *28th European Paediatric Rheumatology Congress. Pediatric Rheumatology*, Prague, Czech Republic, 20-23 september 2022.
93. **Eremciuc R.** Development abnormalities in patients with juvenile idiopathic arthritis. *The 7th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity*, Turin Italy, 16-18 March 2023.
94. **Eremciuc R.** Immunological peculiarities in children with SARS-COV2 infections. *41st Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases*, Lisbon, Portugal, 8-12 May 2023.
95. **Eremciuc R.** Hormonal predictors in juvenile idiopathic arthritis. *29th European Paediatric Rheumatology Congress*, 28.09-01.10.2023, Rotterdam, Netherlands.

✓ **naționale**

96. **Eremciuc R.** Dereglările de nutriție la copii cu afecțiuni reumatologice. *21st European Regional IAAH Conference and III National Conference in Adolescent Health*, „Equal opportunities for healthy development for all adolescents”, Chisinau, Republica Moldova, 3-5 octombrie 2018
97. **Eremciuc R.** Ultrasound features of thyroid gland in juvenile idiopathic arthritis. *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor. MedEspera*. Chisinau, Republica Moldova, 3-5 mai 2018.