

RECEPȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2024

privind implementarea proiectului din cadrul concursului
"Tineri cercetători pentru anii 2024-2025"

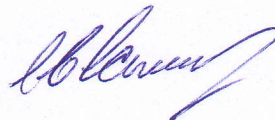
Proiectul: "Studiul biomarkerilor inflamației sistemice în artrită juvenilă idiopatică cu
complicații oculare"

Cifra proiectului 20.80012.8007.01TC

Prioritatea strategică Sănătate

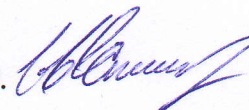
Directorul organizației

GLADUN Sergiu
dr.șt.med., conf. univ.



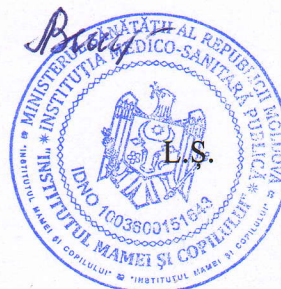
Președintele Consiliului științific/Senat

GLADUN Sergiu
dr.șt.med., conf. univ.



Conducătorul proiectului

DOLAPCIU Elena
dr.șt.med., asist.univ.



Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul etapei 2024
2. Obiectivele etapei 2024
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024
5. Rezultatele obținute
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2024
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2024
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2024
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane
11. Recomandări, propuneri
12. Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul 2024 (Anexa 1)
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2024 în limba română și în limba engleză (Anexa 2)
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 3)
15. Componenta echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 4)

1. Scopul etapei 2024 conform proiectului depus la concurs

Identificarea și validarea biomarkerilor asociați cu afectarea oculară în artrita juvenilă idiopatică (AJI) și uveita asociată AJI (AJI-U), pentru a îmbunătăți diagnosticul timpuriu și monitorizarea complicațiilor oculare în proces autoimun cronic.

2. Obiectivele etapei 2024

1. Identificarea biomarkerilor de inflamație asociați cu AJI, evaluarea corelației între PCR, proteina S100, IL-8 și activitatea bolii.

2. Analiza corelației între nivelurile de proteina S100 și interleukina-8 în ser și lichidul lacrimal.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024

1. Revizuirea exhaustivă a literaturii recente pentru identificarea biomarkerilor potențiali ai inflamației sistemice în artrita juvenilă idiopatică (AIJ) și AIJ asociată uveitei (AIJ-U)- 30 de surse bibliografice de ultimii 5 ani.

2. Elaborarea chestionarului individual de cercetare pentru fiecare pacient.

3. Identificarea criteriilor de includere și recrutarea pacienților cu AIJ cu și fără afectare oculară.

4. Evaluarea clinico-paraclina complexă a pacienților, completarea chestionarului individual;

5. Colectarea probelor biologice (lichid lacrimal și ser) de la pacienți pentru analiza biomarkerilor existenți, cum ar fi IL-8 și S100A12, utilizând tehnici specifice de laborator

6. Elaborarea raportului anual final cu privire la realizarea proiectului "Studiul biomarkerilor inflamației sistemice în artrita juvenilă idiopatică cu complicații oculare"

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024

1. S-a realizat revizuirea a literaturii recente pentru identificarea biomarkerilor potențiali ai inflamației sistemice în artrita juvenilă idiopatică (AIJ) și AIJ asociată cu uveita (AIJ-U), au fost studiate 30 de surse bibliografice relevante de ultimii 5 ani, care au permis identificarea biomarkerilor a inflamației în AJI și AJI asociată cu uveita selectate pentru efectuare în studiul prezent. Au fost studiate detaliat în datele bibliografice și selectate tehnicile specifice de laborator care permit analiza biomarkerilor identificați în lacrima, tehnologia aplicată primar în RM.

2. A fost elaborat și completat chestionarul individual al cercetării pentru fiecare pacient inclus în studiu, care a inclus informațiile anamnestice, clinico-paraclinice și evolutive a pacienților cu AJI, particularitățile afectării oculare- clinice și de laborator. Au fost identificate criterii de

includere/excludere a pacienților cu AJI și AJI-U în studiu.

3. Au fost colectate probele biologice de la pacienți incluși în studiu: lichid lacrimal și ser, (Nr=48 din ochi + Nr=24 din ser) pentru analiza biomarkerilor selectați (IL-8 și proteina S100A12).

4. A fost elaborat raportul final anual de etapă cu privire la realizarea proiectului "Studiul biomarkerilor inflamației sistemice în artrită juvenilă idiopatică cu complicații oculare"

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă cel mai frecvent grup de boli reumatice cronice la copii cu afectarea articulară severă și complicații sistemice. Una dintre cele mai devastatoare complicații extraarticulare este AJI asociată cu uveita (AJI-U), care afectează aproximativ 10-20% dintre pacienți. Provocările majore în gestionarea acestei afecțiuni derivă din diagnosticarea întârziată și lipsa unor metode obiective de evaluare a inflamației oculare, în special în rândul copiilor mici sau necooperanți. Prin urmare, identificarea biomarkerilor obiectivi și accesibili pentru detectarea precoce și monitorizarea inflamației oculare a devenit o prioritate în cercetare.

Datele din literatura de specialitate analizată ne-au permis identificarea biomarkerilor de laborator asociați cu afectarea oculară, cele mai sensibile fiind concentrația de IL-8 și proteina S100A12 în lichid lacrimal. Rezultatele revizuirii literaturii au fost publicate în *Archives of Balkan Medical Union* sub titlul „Biomarkers of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review”, au inclus 120 de surse bibliografice, dintre care 32 s-au concentrat exclusiv pe biomarkeri de laborator în AJI cu afectarea oculară, și cercetarea acestora a fost propusă în studiul prezent.

La prima etapă a studiului au fost incluși 24 de pacienți diagnosticați cu AJI, dintre care 11 copii cu AJI asociată cu uveita și 13 copii - fără uveită. Pentru fiecare pacient a fost elaborat chestionar individual. Parametrii incluși în protocol de cercetare au fost vârsta și sexul pacientului, durata, subtipul și activitatea bolii, tipul tratamentului administrat.

Astfel, din copii incluși în studiu a predominat sexul feminin (16 fete vs 8 băieți), la fel fetele au predominat în grup cu uveita (6 fete vs 5 băieți) și în grup fără uveita (10 fete vs 3 băieți).

Media vârstei copiilor a fost similară între grupe, fiind de $13,0 \pm 2,68$ ani pentru pacienții cu uveită și $12,38 \pm 4,03$ ani pentru cei fără uveită. Valorile mediane au fost comparabile: 13,0 ani (Q1-Q3: 11,5-15,5) în grupul cu uveită și 12,0 ani (Q1-Q3: 10-16) în grupul fără uveită.

Media vârstei la stabilirea diagnosticului clinic a fost mai mică în grupul cu uveită comparativ cu grupul fără uveită (6,63 vs 8,23 ani). Valorile mediane ale vârstei au fost similare între grupuri, indicând debutul precoce al bolii. Durata mediană a bolii a fost de 4,83 ani (Q1-Q3: 2,83-7,54), fără diferențe semnificative între cele două grupuri.

Forma oligoarticulară a fost diagnosticată la majoritatea pacienților (54,2%), fiind distribuită practic identic între pacienții cu uveită (25%) și cei fără uveită (29,2%) și urmată de forma AJI asociată cu entezite, prezentă la 25% dintre pacienți. Subtipurile poliarticulare RF negativ și RF pozitiv au fost mai rar întâlnite - 16,6% și 4,2% respectiv.

Analiza severității bolii la pacienții AJI, utilizând scorul JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), a evidențiat o distribuție echilibrată între categoriile de activitate ale bolii, astfel: 9

pacienți (37,5%) au prezentat activitate ușoară a bolii, 6 pacienți (25%) - activitate moderată a bolii, 9 pacienți (37,5%) - activitate severă a bolii.

Tratament sistemic al AJI a fost aplicat la 87,5% de pacienți, dintre care 83,3% se aflau la tratament cu Methotrexat, tratament biologic cu Golimumab s-a înregistrat în 37,5% de cazuri, iar tratament cu Metipred - în 25% de cazuri (tabelul nr.1).

Tabel 1. Caracteristicile pacienților cu AJI cu și fără afectare oculară, N (%)

	Total copii (n=24)	AJI asociată cu uveita (n=11)	AJI fără uveita (n=13)
Fete, nr (%)	16 (66.7)	6 (25)	10 (41.7)
Băieți, nr (%)	8 (33.3)	5 (20.8)	3 (12.5)
Vârsta la momentul colectării lichidului lacrimal			
Medie (SD), ani	12.6 (3.42)	13.0 (2.68)	12.38 (4.03)
Mediană (Q1-Q3)	12.5 (10-16)	13.0 (11.5-15.5)	12.0 (10-16)
Subtipuri clinice ale AJI			
Oligoarticular	13 (54.2)	6 (25)	7 (29.2)
Poliarticular RF-	4 (16.6)	2 (8.3)	2 (8.3)
Poliarticular RF+	1 (4.2)	0	1 (4.2)
AJI asociată cu entezite	6 (25)	3 (12.5)	3 (12.5)
Vârsta la diagnosticul AJI			
Medie (SD), ani	7.5 (5.26)	6.63 (4.54)	8.23 (5.88)
Mediană (Q1-Q3)	5.80 (2.94-12.21)	5.92 (2.88-12.33)	5.67 (2.79-12.33)
Durata AJI, mediană (Q1-Q3)	4.83 (2.83-7.54)	4.42 (2.83-7.83)	4.42 (2.83-7.83)
Tratament			
Fără tratament sistemic	3 (12.5)	0	3 (23.1)
Metotrexat	20 (83.3)	10 (90.9)	10 (76.9)
Golimumab	9 (37.5)	4 (36.7)	5 (38.5)
Metipred	6 (25)	2 (18.2)	4 (30.8)

Copii afectați de AJI asociată cu uveita au constituit 45,8% din toți copii examinați. Vârsta medie a stabilirii diagnosticului de uveita a fost de 7.84 ± 4.0 ani, iar mediana vârstei -6.17 ani (Q1: 4.13; Q3: 10.13), reflectând debutul precoce al afecțiunii la copii cu AJI. Durata medie a prezenței uveitei a constituit 5.59 ± 2.33 ani, reflectând natura cronică a bolii și necesitatea unui management terapeutic pe termen lung.

La 81,8% din copii incluși în studiul s-a constatat prezența complicațiilor oculare asociate uveitei, precum cataractă complicată în 7 cazuri (63.6%), sinechii- 7 cazuri (63.6%), edemul macular- 3 cazuri (27.3%), distrucția corpului vitros - 3 cazuri (27.3%), keratopatie în banda - 2 cazuri (18.2%), distrofia corneană - 2 cazuri (18.2%), glaucomul - 1 caz (9.1%), decolare de retina - 1 caz (9.1%), atrofia parțială a nervului optic - 1 caz (9.1%), leucomul cornean- 1 caz (9.1%), cecitate monoculară s-a identificat la 1 copil (9.1%). Aceste rezultate evidențiază complexitatea gestionării pacienților cu uveită asociată AJI, care necesită monitorizare constantă, tratament sistemic agresiv și intervenții chirurgicale când este cazul. Incidența crescută a complicațiilor, în special cataractei complicate și sinechiilor, subliniază importanța unui diagnostic timpuriu și a unui tratament adecvat pentru a preveni pierderea ireversibilă a vederii.

La următoarele etape au fost colectat lichid lacrimal din ambii ochi și serul pacientului pentru a efectua analiza nivelului proteinei S100A12 și IL-8. Datele pentru comparație au fost analizate din ochiul care a prezentat nivelul inflamației mai avansat.

Astfel, concentrația medie a proteinei S100A12 în lichidul lacrimal la pacienții investigați a constituit $54.288,8$ pg/mL (SD 61.498,6), depășind concentrația medie a proteinei S100A12 în ser - $46.917,4$ pg/mL (SD 40.219,0). Aceleași rezultate au fost obținute, analizând concentrațiile IL-8 în lichid lacrimal și ser, care au constituit $170,0$ pg/mL (SD 132,2) și $11,2$ pg/mL (SD 13,1) respectiv. Rezultatul sugerează că la pacienții cu AJI inflamația locală este mai pronunțată comparativ cu inflamația sistemică, indicând faptul că răspunsul inflamator ocular este predominant local. De asemenea, subliniază din nou importanța utilizării biomarkerilor locali, care sunt mai sensibili în detectarea inflamației oculare. Nivelurile crescute de S100A12 și IL-8 în lichidul lacrimal sugerează că aceste molecule sunt implicate într-un rol central în mecanismele inflamatorii locale și pot reprezenta markeri valoroși pentru evaluarea severității bolii și personalizarea tratamentului.

Analiza statistică primară a evidențiat o corelație pozitivă moderată între concentrațiile de proteina S100A12 și IL-8 în lichidul lacrimal ($r=0.69$, ÎI 95%: 0.39 - 0.85, $p < 0.002$). Aceste rezultate sugerează o relație strânsă între cei doi biomarkeri în lichidul lacrimal, indicând potențialul lor de a fi utilizați împreună în evaluarea proceselor inflamatorii locale.

Totodată, nu s-a depistat corelații statistic semnificative între nivelurile de proteina S100A12 în lichidul lacrimal și cele din ser ($r=0,29$, ÎI 95%: -0.127 - 0.621, $p=0.168$), la fel ca și pentru IL-8 în lichidul lacrimal și ser ($r=-0,145$, ÎI 95%: -0.51 - 0.27, $p > 0.05$). Lipsa unei corelații relevante cu nivelurile serice subliniază importanța evaluării locale pentru o monitorizare mai precisă și personalizată a pacienților, contribuind la optimizarea tratamentului și prevenirea complicațiilor oculare.

Analiza finală a datelor va fi posibilă la următoarele etape după obținerea probelor la toți pacienți preconizați pentru studiu.

Prima etapă a cercetării ne-a permis să facem următoarele concluzii primare:

1. Durata medie a prezenței uveitei a fost de $5,59 \pm 2,33$ ani, ceea ce reflectă natura cronică a bolii și subliniază necesitatea unui management terapeutic pe termen lung.
2. Incidența crescută a complicațiilor, în special cataractei complicate și sinechiilor, evidențiază importanța unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat pentru prevenirea pierderii ireversibile a vederii.
3. Rezultatele preliminare sugerează că la pacienții cu AJI inflamația oculară este mai pronunțată decât inflamația sistemică, indicând un răspuns inflamator ocular predominant local.
4. Importanța utilizării biomarkerilor locali, precum S100A12 și IL-8, este subliniată, aceștia fiind sensibili în detectarea inflamației oculare și având potențialul de a servi drept markeri pentru afectarea oculară în AJI.

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice

Comunicări orale internaționale

1. GOLUBENCO E., REVENCO N. Modificările segmentului posterior al ochiului în uveita asociată cu artrita idiopatică juvenilă. *Conferința Națională a SRPed-cu participare internațională -Actualități în Pediatrie*, Poiana Brașov, România, 19-21 septembrie 2024.
2. GOLUBENCO E., REVENCO N. Proteinele S100 și Interleukina-8 ca biomarkeri ai inflamației în lichidul lacrimal la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică asociată cu uveită: review. *Conferința Națională a SRPed-cu participare internațională -Actualități în Pediatrie*, Poiana Brașov, România, 19-21 septembrie 2024.

Comunicări orale naționale cu participare internațională

1. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Retinal vasculature peculiarities in patients with juvenile idiopathic arthritis: insights from optical coherence tomography angiography. *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Chișinău, Republica Moldova, 24-27 april 2024.
2. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Manifestările retiniene în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința științifică-Glaucomul, afecțiuni inflamatorii, vicii de refracție ale analizatorului vizual*, 5 aprilie 2024, Chișinău.
3. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Afectarea oculară în diabetul zaharat la copii - studiu de caz. *Al 3-lea Congres Național al medicilor Endocrinologi din Republica Moldova cu participare internațională - Endocrinologia la hotarul dintre specialități*. Chișinău, Republica Moldova, 10-12 octombrie 2024.

Comunicări orale naționale

1. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Studiul afectării oculare în artrita juvenilă idiopatică. *Conferința științifică anuală USMF „Nicolae Testemițanu” – Cercetarea în*

Biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță, Chișinău, Republica Moldova, 17-18 octombrie 2024.

2. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Spectrul complicațiilor oculare în artrita juvenilă idiopatică. Colocviul „*Artrita la copil – cum să previi complicațiile*”. 12 octombrie 2024.

Comunicare de tip poster la foruri științifice internaționale

1. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Ocular complications in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in children: retrospective analysis. *14th International Congress on Autoimmunity*, Ljubljana, Slovenia, 17 – 20 May 2024.

2. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Retinal microvasculature in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis using optical coherence tomography angiography. *The 31st European Paediatric Rheumatology Congress*, Gothenburg, Sweden, 11-14 september 2024.

3. EREMCIUC R., NEDEALCOVA E., REVENCO N. Advances in pediatric rheumatic diseases and polyautoimmunity: exploring capillaroscopy and optical coherence tomography angiography – clinical case series. *The 31st European Paediatric Rheumatology Congress*, Gothenburg, Sweden, 11-14 september 2024.

Comunicare de tip poster la foruri științifice naționale

1. NEDEALCOVA E., REVENCO N. Factori predictivi pentru afectarea oculară în artrita juvenilă idiopatică. *Congres Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova*, Ediția a 8-a „Pediatria – specialitate multidisciplinară,” 6-8 iunie 2024.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Rezultatele obținute în cadrul acestui proiect vor contribui semnificativ la înțelegerea aprofundată a mecanismelor implicate în artrita juvenilă idiopatică, în mod special în ceea ce privește inflamația sistemică și efectele acesteia asupra ochilor. Identificarea biomarkerilor de inflamație legați de afectarea oculară va permite crearea unui model de diagnostic precoce al complicațiilor oculare, facilitând o monitorizare mai eficientă a bolii și un diagnostic mai rapid. Această abordare va ajuta la prevenirea pierderii vederii și va reduce riscul de dizabilitate vizuală permanentă în rândul copiilor afectați.

Prin utilizarea biomarkerilor pentru diagnosticarea timpurie și aplicarea unor tratamente personalizate, gestionarea bolii va deveni mai eficientă. Prevenirea dizabilităților permanente și îmbunătățirea funcționalității pacienților vor duce la o reducere semnificativă a costurilor medicale, cum ar fi spitalizările repetate pentru complicații oculare. În plus, acest lucru va contribui la integrarea mai rapidă a pacienților în societate, reducând nevoia de suport financiar pe termen lung.

Corelarea datelor obținute în cadrul acestui studiu cu cercetările existente în literatura de specialitate va oferi un suport metodologic și informațional pentru evaluarea multidisciplinară a tulburărilor de vedere în afecțiunile cronice, în special în contextul artritei juvenile idiopatice. În plus, proiectul ar putea stimula colaborări între cercetători din diverse domenii, cum ar fi imunologia, oftalmologia și reumatologia, deschizând noi direcții de cercetare interdisciplinară.

Totodată, proiectul respectiv reprezintă baza cercetării al afectării oculare în artrita juvenilă idiopatică pentru realizare tezei de doctor în științe medicale, tema "Particularitățile afectării oculare în artrita juvenilă idiopatică", programul 322.01 - Pediatrie și neonatologie, doctorand Golubenco (Nedealcova) Elena, conducător științific - dr. hab.șt.med., prof.univ. Revenco Ninel.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (opțional)
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (opțional)
10. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (opțional)
11. Recomandări, propuneri (opțional).

Conducătorul de proiect DOLAPCIU Elena /

Data:

L.S.



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2024 în cadrul proiectului**

**”Studiul biomarkerilor inflamației sistemice în artrită juvenilă idiopatică
cu complicații oculare”**

1. Monografii (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitole în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

4.1.1. ELENA GOLUBENCO, ELENA DOLAPCIU, OLGA GAIDARJI, LUCIA MAZUR-NICORICI, NINEL REVENCO. Biomarkers of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. Received 15th Oct 2024, Accepted 29th Nov 2024 (în curs de publicare) SCOPUS

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4.4. în alte reviste naționale

4.4.1. ELENA GOLUBENCO, ELENA DOLAPCIU, PROF. NINEL REVENCO, ET AL. Artrita Juvenilă Idiopatică și tulburările de dezvoltare la copii sub 5 ani. In *Buletin de perinatologie*, 2024 (în curs de publicare)

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

7.1.1. NEDEALCOVA E., EREMCIUC R., GAIDARJI O., REVENCO N. Ocular complications in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in children: retrospective analysis. *14th International Congress on Autoimmunity*, Abstracts e-book, Slovenia, 2024, EV304/#783.

7.1.2. NEDEALCOVA E., GAIDARJI O., EREMCIUC R., CUȘNIR V., REVENCO N. Retinal microvasculature in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis using optical coherence tomography angiography. *Pediatric Rheumatology*, Proceedings of the 31st European Paediatric Rheumatology Congress, 22(Suppl 2): 83, 2024. PReS24-ABS-1283. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-01005-y>

7.1.3. EREMCIUC R., GAIDARJI O., NEDEALCOVA E., REVENCO N. Advances in pediatric rheumatic diseases and polyautoimmunity: exploring capillaroscopy and optical coherence tomography angiography – clinical case series. *Pediatric Rheumatology*, 22(Suppl 2): PReS24-ABS-1293, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-01005-y>

7.1.4. GOLUBENCO E., DOLAPCIU E., GAIDARJI O., EREMCIUC R., CUȘNIR V., REVENCO N. Modificările segmentului posterior al ochiului în uveita asociată cu artrita idiopatică juvenilă. *Romanian Journal of Pediatrics*, 73(Suppl 3), 2024, p. 61. ISSN 1454-0398.

7.1.5. GOLUBENCO E., DOLAPCIU E., GAIDARJI O., EREMCIUC R., BOGONOSVCHI L., DRAGANEL C., REVENCO N. Proteinele S100 și Interleukina-8 ca biomarkeri ai inflamației în lichidul lacrimal la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică asociată cu uveită: review. *Romanian Journal of Pediatrics*, 73(Suppl 3), 2024, p. 61. ISSN 1454-0398.

7.1.6. GOLUBENCO E., REVENCO N., ET AL. Поражение глаз при ювенильном идиопатическом артрите: частота, клинические особенности и осложнения. *Azerbaijan Pediatrics Journal*, Cild 4, Nr. 1 (2024), pp. 76-77. ISSN 2960-1487. DOI: <https://doi.org/10.28942/apj.v1i1>

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.3.1. NEDEALCOVA E., GAIDARJI O., EREMCIUC R., FOCA S.G., REVENCO N. Retinal vasculature peculiarities in patients with juvenile idiopathic arthritis: insights

from optical coherence tomography angiography. *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Chișinău, Republica Moldova, 2024, p. 315. ISBN 978-9975-3544-2-4.

7.3.2. NEDEALCOVA E., EREMCIUC R., GAIDARJI O., GRIN O., CRACEA A., REVENCO N., MURGU A. Factori predictivi pentru afectarea oculară în artrita juvenilă idiopatică. *Volum de rezumate a Congresului Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova*, Ediția a 8-a „Pediatria – specialitate multidisciplinară,” Chișinău, 2024, Ed. Taicom (Ridgeone Group), p. 200. ISBN 978-9975-58-308-4.

7.3.3. NEDEALCOVA E., EREMCIUC R., GAIDARJI O., GRIN O., DRAGANEL C., PROCOPCIUC V., CUȘNIR V., REVENCO N. Densitatea vasculară retiniană în artrita juvenilă idiopatică. *Glaucomul, afecțiuni inflamatorii, vicii de refracție ale analizatorului vizual*, 5 aprilie 2024, Chișinău. Tipografia "Arva Color," 2024, pp. 43-44. ISBN 978-9975-127-89-9.

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7.4.1. NEDEALCOVA E., GAIDARJI O., EREMCIUC R., CUȘNIR V., REVENCO N. Studiul afectării oculare în artrita juvenilă idiopatică. *MJHS*, Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală USMF „Nicolae Testemițanu” – Cercetarea în Biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță, Categoria B, Vol. 11, Nr. 3 (2024), Chișinău, Republica Moldova, 17-18 octombrie 2024, p. 652. ISSN 2345-1467.

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic condition characterized by severe articular involvement and extraarticular complications, the most severe being JIA-associated uveitis (JIA-U). Consequently, identifying biomarkers for early detection and monitoring of ocular inflammation has become a research priority. Data from the reviewed literature identified laboratory biomarkers associated with ocular involvement, with IL-8 and S100A12 concentrations in tear fluid being the most sensitive.

In the first phase of the study, 24 patients diagnosed with JIA were included, 11 with JIA-U and 13 without uveitis. Female sex predominated (66.7% females vs. 33.3% males), with a higher prevalence of females in both the JIA-U group (25% females vs. 20.8% males) and the non-uveitis group (41.7% females vs. 12.5% males). The mean age was 13.0 ± 2.68 years for the JIA-U group and 12.38 ± 4.03 years for the non-uveitis group. The mean age at clinical diagnosis was lower in the JIA-U group (6.63 years vs. 8.23 years). The median disease duration was 4.83 years (Q1–Q3: 2.83–7.54). The oligoarticular subtype was the most frequent (54.2%), followed by enthesitis-related arthritis (25%), while the RF-negative and RF-positive polyarticular subtypes were identified in 16.6% and 4.2% of cases, respectively. Analysis of disease activity using the JADAS-71 score revealed mild activity in 37.5% of cases, moderate activity in 25%, and severe activity in 37.5%. Systemic treatment was administered to 87.5% of patients, with Methotrexate used in 83.3%, Golimumab in 37.5%, and Methylprednisolone in 25% of cases. Children with JIA-U accounted for 45.8% of the cohort. The mean age at uveitis diagnosis was 7.84 ± 4.0 years, with an average uveitis duration of 5.59 ± 2.33 years, highlighting the chronic nature of the condition and the need for long-term therapeutic management.

Ocular complications were present in 81.8% of JIA-U patients, including complicated cataract (63.6%), synechiae (63.6%), macular edema (27.3%), vitreous destruction (27.3%), band keratopathy (18.2%), corneal dystrophy (18.2%), with glaucoma, retinal detachment, partial optic nerve atrophy, corneal leukoma, and monocular blindness each accounting for 9.1%.

Tear fluid and serum samples were collected for S100A12 and IL-8 analysis. The mean concentration of S100A12 in tear fluid was 54,288.8 pg/mL, exceeding the mean serum concentration of 46,917.4 pg/mL. Similarly, IL-8 levels were significantly higher in tear fluid (170.0 pg/mL, SD 132.2) compared to serum (11.2 pg/mL, SD 13.1). These findings indicate that ocular inflammation in JIA patients is more pronounced than systemic inflammation, emphasizing the localized nature of the ocular inflammatory response.

A moderate positive correlation was observed between S100A12 and IL-8 concentrations in tear fluid ($r = 0.69$, 95% CI: 0.39–0.85, $p < 0.002$). However, no significant correlations were found between S100A12 or IL-8 levels in tear fluid and serum ($p > 0.05$). The lack of correlation between serum and tear fluid biomarkers suggests that ocular inflammation is not adequately reflected in systemic marker analysis and requires further localized ocular evaluation.

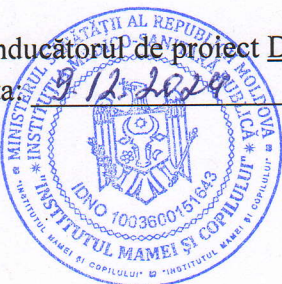
Final data analysis will be conducted in subsequent phases following the completion of sample collection for all anticipated study participants.

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă o patologie cronică cu afectarea articulară severă și complicații extraarticulare, cea mai devastatoare fiind uveita asociată AJI (AJI-U). Astfel, identificarea biomarkerilor pentru detectarea precoce și monitorizarea inflamației oculare a devenit o prioritate. Datele din literatura de specialitate analizată ne-au permis identificarea biomarkerilor de laborator asociați cu afectarea oculară, cele mai sensibile fiind concentrația de IL-8 și proteina S100A12 în lichid lacrimal. La prima etapă a studiului au fost incluși 24 de pacienți diagnosticați cu AJI, dintre care 11 copii cu AJI-U și 13 copii - fără uveită. A predominat sexul feminin (66.7% fete vs 33.3% băieți), la fel fetele au predominat în grup cu uveita (25% fete vs 20.8% băieți) și în grup fără uveita (41.7% fete vs 12.5% băieți). Media vârstei copiilor a fost de 13.0 ± 2.68 ani pentru pacienții cu AJI-U și 12.38 ± 4.03 ani pentru cei fără uveită. Media vârstei la stabilirea diagnosticului clinic a fost mai mică în grupul cu AJI-U (6.63 vs 8.23 ani). Durata mediană a bolii a fost de 4,83 ani (Q1-Q3: 2.83-7.54). Forma oligoarticulară a fost diagnosticată la majoritatea pacienților (54.2%), fiind urmată de forma AJI asociată cu entezite (25% de cazuri), iar subtipurile poliarticulare RF negativ și RF pozitiv au fost întâlnite în 16.6% și 4.2% de cazuri respectiv. Analiza activității bolii la pacienții cu AJI, utilizând scorul JADAS-71, a evidențiat în 37.5% de cazuri activitate ușoară, în 25% - activitate moderată și în 37.5% - activitate severă a bolii. Tratament sistemic al AJI a fost aplicat la 87.5% de pacienți, dintre care la 83.3% s-a administrat Metotrexat, la 37.5% - tratament biologic cu Golimumab, la 25% - Metipred. Copii afectați de AJI-U au constituit 45.8% din copii examinați. Vârsta medie a stabilirii diagnosticului de uveita a fost de 7.84 ± 4.0 ani. Durata medie a prezenței uveitei a constituit 5.59 ± 2.33 ani, reflectând natura cronică a bolii și necesitatea unui management terapeutic pe termen lung. La 81.8% din copii incluși în studiul s-a constatat prezența complicațiilor oculare asociate uveitei, precum cataractă complicată la 63.6% de cazuri, sinechii- 63.6%, edemul macular - 27.3%, distrucția corpului vitros - 27.3%, keratopatie în banda - 18.2%, distrofia corneană -18.2%, iar glaucomul, decolare de retina, atrofia parțială a nervului optic, leucomul cornean și cecitate monoculară au constituit câte 9.1%. La următoarea etapă au fost colectate lichidul lacrimal din ambii ochi și serul pacientului pentru a efectua analiza nivelului proteinei S100A12 și IL-8. Concentrația medie a proteinei S100A12 în lichidul lacrimal a constituit 54.288,8 pg/mL, depășind concentrația medie a proteinei S100A12 în ser - 46.917,4 pg/mL. Aceleași rezultate au fost obținute, analizând concentrațiile IL-8 în lichid lacrimal și ser, care au constituit 170,0 pg/mL (SD 132,2) și 11.2 pg/mL (SD 13,1) respectiv. Rezultatul sugerează că la pacienții cu AJI inflamația oculară este mai pronunțată comparativ cu inflamația sistemică, indicând faptul că răspunsul inflamator ocular este predominant local. Analiza statistică primară a evidențiat o corelație pozitivă moderată între concentrațiile de proteina S100A12 și IL-8 în lichidul lacrimal ($r=0.69$, $Î\ 95\%: 0.39-0.85$, $p<0.002$). Aceste rezultate sugerează o relație strânsă între cei doi biomarkeri în lichidul lacrimal, indicând potențialul lor de a fi utilizați împreună în evaluarea proceselor inflamatorii oculare. Totodată, nu s-a depistat corelații statistic semnificative între nivelurile de proteina S100A12 în lichidul lacrimal și cele din ser ($r=0,29$, $Î\ 95\%:-0.127-0.621$, $p=0.168$), la fel ca și pentru IL-8 în lichidul lacrimal și ser ($r=-0,145$, $Î\ 95\%:-0.51-0.27$, $p>0.05$). Lipsa corelației între datele din ser și lichidul lacrimal sugerează faptul că inflamația oculară nu este reflectată prin analiza markerilor serici și necesită o evaluare suplimentară la nivel ocular. Analiza finală a datelor va fi posibilă în etapele următoare, după obținerea rezultatelor pentru toți pacienții preconizați pentru studiu.

Conducătorul de proiect DOLAPCIU Elena /

Data:

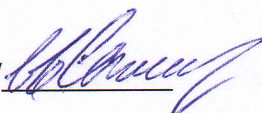
LȘ



**Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2024**

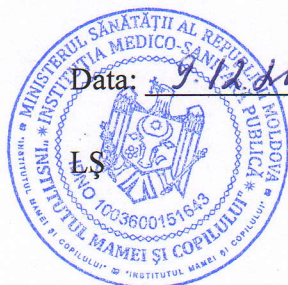
Cifrul proiectului: 24.80012.8007.01TC

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Servicii medicale	222810	100,00		100,00
Servicii de cercetări științifice	222930	68,5		68,5
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	7,7		7,7
Total		176,2		176,2

Conducătorul organizației GLADUN Sergiu / 

Șef secție economico financiar COPĂCEANU Cristina / 

Conducătorul de proiect DOLAPCIU Elena / 



Componența echipei conform contractului de finanțare 2024

Cifrul proiectului 24.80012.8007.01TC

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2024						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Dolapciu Elena	1986		0.25	15.07.2024	
2.	Nedealcova Elena	1994		0.25	15.07.2024	
3.	Gaidarji Olga	1990		0.25	15.07.2024	
4.	Bogonovschi Livia	1987		0.25	15.07.2024	
5.	Draganel Cristina	1992		0.25	15.07.2024	

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2024					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Conducătorul organizației GLADUN Sergiu /Șef secție economico financiar COPĂCEANU Cristina /Conducătorul de proiect DOLAPCIU Elena /

Data:

LȘ



INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu vor fi examinate rapoartele care sunt incomplete**, lipsesc toate semnăturile și parafa instituției sau nu respectă cerințele de tehnoredactare.
2. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* (https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro).
3. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **cu implicarea subiecților umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
4. **Nu pot fi prezentate informații identice în Rapoartele anuale ale mai multor proiecte.**
5. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și/sau cifrul).
6. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
 - a) Se va exclude textul în culoare roșie din raport, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată.
 - b) Câmpurile cu mențiunea „*optional*” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (nu se exclud rubricile respective)**.
 - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
 - d) **Copertarea se va face după modelul european – spirală.**