



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ**

Д-р Катя Атанасова Темелкова

**БИОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ
ЮВЕНИЛЕН ИДИОПАТИЧЕН АРТРИТ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Област на висше образование: “Здравеопазване и спорт“ шифър 7.1

Професионално направление : „Медицина“

Научна специалност: „Педиатрия“, шифър 03.01.50

Научен ръководител: проф. д-р Стефан Стефанов, д. м.

София, 2022

Дисертационният труд е написан на 162 машинописни страници и онагледен с 34 таблици и 22 фигури. Библиографската справка съдържа 191 литературни източника, от които 2 на кирилица и 189 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по Педиатрия, Медицински Университет – София, проведен на 06.10.2022 година.

Дисертантът е асистент към Клиника по ревматология, кардиология и хематология на Катедрата по Педиатрия към Медицински Университет – София и работи в същата клиника в СБАЛДБ-ЕАД „Проф. Иван Митев“ - ЕАД, гр. София.

Публичната защита ще се състои на 23.01.2023 година от 14:00 часа в Аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гешов“№ 11, пред научно жури в състав:

Председател:

1. Проф. Иван Олегович Литвиненко, дм

Членове:

2. Проф. Боряна Борисова Върбанова, дм

3. Проф. Анна Иванова Кънева, дм

4. Доц. Албена Любенова Телчарова- Михайловска, дм

5. Доц. Йорданка Георгиева Узунова, дм

Резервни членове:

1. Доц. Анна Тончева Дашева-Димитрова, дм

2. Доц. Лъчезар Радославов Маринов, дм

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински Факултет към Медицински Университет-София, както и на интернет страницата на Медицински Университет-София.

Забележка:Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ :

1. Използвани съкращения	4
2. Въведение	5
3. Цел и задачи	8
4. Материали и методи	10
5. Резултати и обсъждане	16
5.1. Анализ на характеристики на пациентите с биологично лечение	
5.1.1 Демографски особености	16
5.1.2. Имунологични особености на пациентите	26
5.1.3. Ставно засягане	32
5.2. Оценка на ефективността на биологичните медикаменти	36
5.3. Определяне на фактори, свързани със смяната на биологичен агент	39
5.4. Установяване на рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечението	46
5.5. Установяване на продължителността на лечение с БА и влияние на придружаваща терапия	48
5.6. Изследване на имуногенността на биологичните медикаменти - алергични реакции, наличие на антилекарствени антители	55
6. Изводи	62
7. Препоръки	64
8. Приноси	65
9. Публикации и научни съобщения	66

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на кирилица

БА	Биологичен агент
БЛ	Биологично лечение
БМАРЛ	Болест модифициращи антиревматични лекарства
ГКС	Глюкокортикостероиди
ЕСА	Ентезит-свързан артрит
НЛР	Нежелани лекарствени реакции
НСПВС	Нестероидни противовъзпалителни средства
РФ	Ревматоиден фактор
сЮИА	Системен ювенилен идиопатичен артрит
ТБ	Туберкулоза
ТЗБС	Тазобедрена става
ЮИА	Ювенилен идиопатичен артрит

Съкращения на латиница

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinuclear antibodies
CRP	C-reactive Protein
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen- B27
IL-6	Interleukin -6
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
MTX	Methotrexate
TNF	Tumor necrosis factor
VAS	Visual analogue scale

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Ювенилният идиопатичен артрит (ЮИА) е най-честото хронично заболяване, с което се срещат детските ревматолози. Характеризира се с наличието на артрит с неизвестна етиология в една или повече стави, персистиращ най-малко 6 седмици и с дебют на заболяването преди 16-годишна възраст. То е комплексно възпалително заболяване с мултифакторна патогенеза, водещо до хроничен възпалителен процес и увреждане на ставите с последваща инвалидизация. ЮИА е свързан със значителна тежест на заболяването при възрастни пациенти с изява на артрит в детска възраст, ако ставното възпаление не е напълно контролирано.

Терапевтичният подход при ЮИА включва първоначална терапия с нестероидни противовъзпалителни средства и/или вътреставно приложение на глюкокортикостероиди, което понякога е достатъчно за постигане на контрол на болестта. При тези, при които не се достига желаният ефект, следваща стъпка е приложението на Метотрексат (MTX) или друг медикамент от групата на бавнодействащите модифициращи болестта антиревматични лекарства (БМАРЛ).

Нова ера в лечението на ревматичните заболявания настъпи след въвеждането на биологичните средства. Те са разработени благодарение на съвременните биотехнологии и представляват високоспецифични части от белтъчни молекули, които се свързват прицелно с различни таргети. Насочени са срещу основните полипептидни медиатори или клетъчни патогенни фактори, които предопределят болестната активност и развитие.

Първият биологичен препарат, разрешен за употреба за лечение на пациенти с ЮИА през 2001 год., е Етанерцепт и от тогава постепенно в практиката навлизат нови молекули, повлияващи възпалителния процес. Множество проучвания и натрупаният за последните 20 години опит доказват ефективността на медикаментите - бързо настъпващо и задържащо се във времето подобрене на ставните оплаквания.

Притеснителен сигнал в миналото за възможната връзка между биологичните медикаменти и появата на злокачествени заболявания предизвика несигурност в бъдещето им, но последващите данни не успяха да докажат взаимовръзка. С времето се събира все повече информация за дългосрочната безопасност на биологичните молекули.

Последните тенденции при лечението на ЮИА са за по-ранно и агресивно лечение, с цел-постигане на поставените терапевтични цели според стратегията treat-to-target. Този подход има своите недостатъци, затова и приоритетът за клиницистите е да идентифицират пациентите, които имат най-голяма нужда от по-ранна терапия с БА - според генетични, имунологични показатели и/или биомаркери. Внимателното клинично наблюдение, събирането и анализът на данни ще бъдат от решаващо значение за идентифициране на групата пациенти, които трябва да получат ранно биологично лечение, както и за най-подходящото време на негово започване и продължителността му, кога трябва да започне то и с каква продължителност да бъде.

Нови методи за мониториране на лекарствената наличност и имуногенност също навлизат в практиката, за да подпомогнат правилния подход към пациента.

Клиника по ревматология на СБАЛДБ “проф. Иван Митев“ е основен център за проследяване на пациенти с ревматични заболявания, най-много от които са децата с ювенилен идиопатичен артрит. След 2009 г. за тях е достъпно биологичното лечение, като възможност за употреба има за три от медикаментите. Два са от групата на TNF α -инхибиторите - Етанерцепт и Адалimumаб и един от IL6-инхибиторите - Тоцилизумаб.

Събраните данни при проследяване на пациентите за период от 12 години потвърждават световните такива относно ефикасността и добрия профил на безопасност на биологичните агенти.

Въпреки значителния напредък в терапията на ЮИА, все още голям процент от пациентите не могат да достигнат до контрол над болестта. Според някои автори половината от децата с ЮИА са с активно заболяване, въпреки употребата на два или повече биологични препарата. Тези данни доказват необходимостта от постоянно търсене на нови стратегии в борбата със заболяването.

Анализът на употребата на биологични медикаменти при българските пациенти с ЮИА е първата стъпка в изграждането на по-успешни насоки за тяхното приложение. Внедряването в практиката и на новите методи за проследяване на наличността и имуногенността на препаратите е крачка напред към персонализиране на стратегиите според индивидуалните нужди на пациентите.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се анализира биологичното лечение в комплексния терапевтичен план при деца с ювенилен идиопатичен артрит в България – показания за лечение, клинично-лабораторни показатели, имуногенност и ефективност.

3.2. Задачи

Задача 1: Да се анализират характеристики на пациентите, провеждали биологично лечение - демографски, форма на заболяването, имунологични особености, ставно засягане.

Задача 2: Да се установи продължителността на биологичното лечение и влиянието на придружаващата терапия.

Задача 3: Да се проследи влиянието на биологичното лечение върху болестната активност.

Задача 4: Да се анализират фактори, отговорни за липса на ефективност на един биологичен препарат, наложили смяната му с друг биологичен агент.

Задача 5: Да се установят рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечение с биологичен препарат.

Задача 6: Да се установи имуногенността на биологичните медикаменти - алергични реакции, наличие на антилекарствени антитела.

Задача 7: Да се изработят практически указания въз основа на постигнатите анализи.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1 Материали

В настоящия дисертационен труд са включени данни на 296 пациента с ювенилен идиопатичен артрит, провеждали лечение с биологичен препарат за периода януари 2009г. - януари 2021г. Децата са проследявани в Клиника по ревматология, кардиология и хематология към СБАЛДБ „Професор Иван Митев“, Медицински университет, София, през период от средно 6 месеца между отделните визити. При всеки преглед са отбелязвани данни от анамнеза, физикален статус - ръст, тегло, брой и вид засегнати стави, както и е регистрирана оценка на активността на заболяването по скалата JADAS 27. Децата периодично са проследявани от офталмолог и в различни етапи са изследвани биохимични и имунологични показатели. При част от пациентите, провеждали лечение с Адалимумаб, е проведено и изследване за наличие на антилекарствени антитела (таблица 1).

Таблица 1. Разпределение на анализираниите пациенти според използвания медикамент, пол и форма ЮИА

	Общо	Етанерцепт	Адалимумаб	Тоцилизумаб
Брой	296	136	95	65
Мъже/жени	115/181	47/89	39/56	29/36
Форма				
Олигоартрит	122	54	59	9
Полиартрит	123	79	21	23
Системна	35	1	1	33
ЕСА	16	2	14	0

4.2. Методи

Към методите на изследване се включват диагностични и статистически методи.

4.2.1. Диагностични Методи

При всички пациенти са анализирани данни от анамнеза и физикален статус (ставен статус).

Диагнозата ЮИА е поставена на базата на критериите ILAR (International League of Associations for Rheumatology) :

- артрит с неизвестна етиология
- с продължителност над шест седмици
- с начало на болестта при лица под 16-годишна възраст.

Артритът се характеризира с изразен ставен излив или наличие на два или повече от следните симптоми: ограничени движения и/или болка при движение, и/или повишена локална температура в засегнатата става.

Според наблюдаваните в рамките на първите шест месеца клинични и лабораторни показатели се оформя и класификацията на ILAR за подформите на ЮИА (таблица 2).

Таблица 2. Класификация на ЮИА

Подформа на ЮИА	Определение
Олигоартрит	Артрит в четири или по-малко от четири стави <ul style="list-style-type: none"> • <i>персистиращ</i> – броят на засегнатите стави не надхвърля четири след шестия месец • <i>разширен</i> - броят на засегнатите стави надхвърля четири след шестия месец
Полиартрит	Артрит в пет или повече от пет стави <ul style="list-style-type: none"> • <i>серопозитивен</i>- наличие на РФ,доказан двукратно в разстояние на три месеца • <i>серонегативен</i> - липса на РФ
Системна форма	Артрит в една или повече стави, придружен с <ul style="list-style-type: none"> • фебрилитет с характерна температурна крива и продължителност поне две седмици плюс <i>един или повече</i> от следните клинични белези: <ul style="list-style-type: none"> • характерен обрив • генерализирана лимфаденопатия • хепато- или спленомегалия • серозит
Псориазичен артрит	Наличие на артрит и псориазис или наличие на артрит плюс <i>поне два</i> от следните критерии: <ul style="list-style-type: none"> • дактилит • промени по ноктите- онихолиза или питинг • фамилна обремененост за псориазис при роднини първа линия
Ентезит-свързан артрит	Наличие на артрит и ентезит или наличие на артрит или ентезит плюс <i>два или повече</i> от следните критерии: <ul style="list-style-type: none"> • болка в сакроилиачни стави и /или болка с възпалителен произход в лумбосакралния отдел • носителство на HLA-B27 • фамилна обремененост за HLA-B27 асоциирани заболявания (анкилозиращ спондилит, ентезит-свързан артрит, сакроилеит при възпалителни чревни заболявания, реактивен артрит, остър преденуеит) при роднина по първа линия • остър преден увеит • дебют на заболяването при момче над шест годишна възраст
Недиференциран артрит	<ul style="list-style-type: none"> • не попада в нито една категория • попада в повече от една категория

4.2.2. Лабораторни изследвания

Използвани са следните лабораторни методи и анализи :

- определяне на стойностите на стандартни показатели от пълна кръвна картина - изследванията са извършени в Клинична лаборатория на СБАЛДБ - ЕАД „Професор Иван Митев“
- определяне стойностите на антинуклеарните антитела чрез индиректна имуофлуоресцентна техника върху HEp-2 клетъчни линия в Клиника по Клинична имунология към УМБАЛ ”Александровска” ЕАД .За положителен титър на ANA е приета стойност $\geq 1:160$
- изследване на серума за наличие и титър на ревматоиден фактор-определен полуколичествено в серум чрез латекс – аглутинационен тест (RA Latex Test Kit, BIOTEC, UK), като за положителни се приемат стойности над 8 U/ml.
- Изследване на нивото на антитела срещу Адалимумаб: извършено в лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ ”Св.Иван Рилски” ЕАД, посредством ELISA- методика при използване на кит RIDASCREEN® Anti-ADM Antibodies

4.2.3. Инструментални Изследвания

- офталмоскопия в дебюта на заболяването и при проследяване
- ставна ехография при проследяване

4.2.4. Методи за оценка на активността на заболяването

За оценка на активността на заболяването е използвана общоприета скала **Juvenile Arthritis Disease Activity Scor (JADAS 27)**, която се формира на базата на четири компонента:

- цялостна оценка на болестната активност от страна на лекаря (използвайки точкова система от 0 до 10, където 0 е липсваща активност, а 10 е максимална активност)
- цялостна оценка на състоянието на детето от страна на родителя (използвайки точкова система от 0 до 10, където 0 е много добро, а 10 е много лошо)
- стойност на СУЕ, съотнесена отново на скала от 0 до 10
- брой засегнати стави (0 - 27)

4. 2.5. Статистически методи

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 20.0. Приетото ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p < 0.05$).

Използваните статистически методи и анализи включват:

- Дескриптивна статистика
 - Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD); минимална и максимална стойност.
 - Категорийните променливи са представени чрез абсолютни (N) и относителни (%) честоти.

- Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
- Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) – при сравняване на две независими групи когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- Знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) – при сравняване на две зависими групи когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.
- Непараметричен тест на Кръскал Уолис (Kruskal Wallis Test) – при сравняване на повече от две независими групи когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.
- Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – изследвана е корелационната зависимост между две количествени променливи с разпределения различни от нормалното разпределение.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:

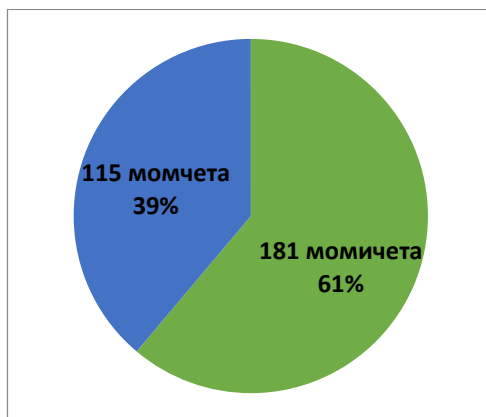
5.1 Анализ на определени характеристики на пациентите, провеждали биологично лечение

5.1.1 Демографски особености на пациентите

▪ Пол

Проследените пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, провеждали лечение с биологичен препарат, са общо 294. Преобладаващ е женският пол - 181 момичета (61,1%) срещу 115 момчета (38,9%) (фигура 1).

Фигура 1. Разпределение по пол на пациентите с ЮИА



Половото разпределение е типично за ЮИА, за който е характерно съотношение момичета: момчета 2:1 до 3:1 според различните автори.

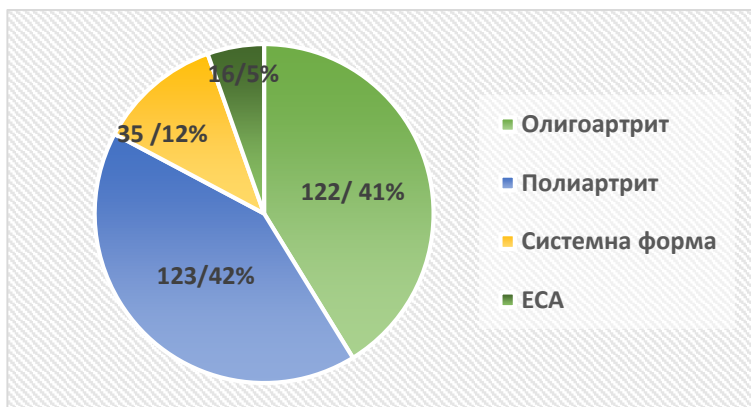
Резултатът е идентичен с демонстрирани данни от предходно проучване, проведено с български пациенти с ЮИА и е сходен и на

данните от международните регистри BIKER, PHARMACHILD, шведския такъв.

▪ **Форма на артрит**

Съгласно класификационните критерии на ILAR децата са разпределени в четири групи според подформата на заболяването (фигура 2).

Фигура 2. Разпределение на пациентите според формата на заболяването



Най-голям брой пациенти, лекувани с биологичен препарат, има от групите с олигоартрит и полиартрит (41,6 % и 41,2 %). Най-малка е групата на ентезит-свързан артрит - само 16 (5,4 %), а тези със системна форма са 35 (11,8 %).

Извън групата за анализ останаха 3 деца, които са класифицирани в групата на псориаитичен артрит, поради липса на пълни данни при проследяването им.

Сравнявайки данните с големите международните регистри (BIKER, PHARMACHILD) българските пациенти показват сходно

разпределение според формата на артрит, като при нашите пациенти има повече случаи на системна форма за сметка на ЕСА (таблица 3).

Таблица 3 . Сравнение между различни регистри на пациенти с ЮИА и биологично лечение

Форма ЮИА	България	BIKER	PHARMACHILD	Швеция
Олигоартрит	41,6%	30,5%	37,1%	49,6%
Полиартрит	41,2%	36%	30,3%	31,3%
Системна форма	11,8 %	6,7%	4,7 %	4,7%
ЕСА	5,4 %	16,3%	8%	8%
Псориатичен	-	7,4%	3,4%	6,9%

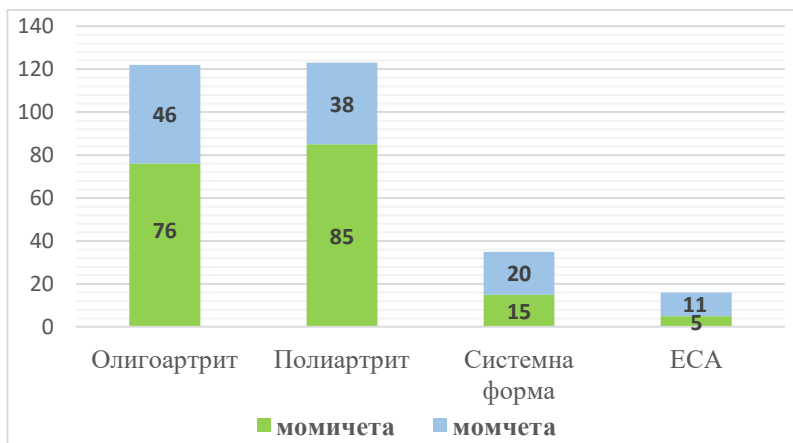
В данните, публикувани за български пациенти от Ганева и колектив в група с ЮИА (с и без БА), разпределението е с преимущество на олигоартритната форма (58%), следвано от полиартрит (31%), системна (7%) и ентезит-свързан артрит (4%).

Сравнявайки тези данни с разпределението на нашата група може да заключим, че биологичните препарати се използват по-често при полиартритната форма.

При анализ на пациентите според форма на ЮИА и пол отново се демонстрират различия в разпределението (фигура 3).

В групата с полиартрит е най-значима разликата по пол, момичетата са 85(69%), срещу само 38(31%) момчета. Мъжкият пол преобладава в групите със системна форма и с ЕСА.

Фигура 3. Разпределение на пациентите по пол и форма ЮИА



Разпределението в зависимост от използвания медикамент не показва статистически значимо различие по показателя пол. Във всички групи по-голям процент имат момичетата, най-изразено това е при децата с Етанерцепт (таблица 4).

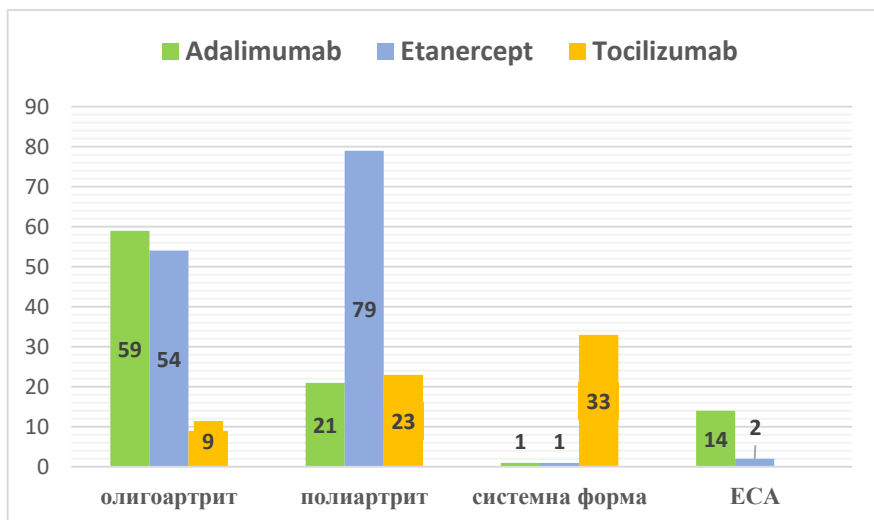
Таблица 4. Разпределение на пациентите според пол и медикамент

Пол		Медикамент			Общо	X ²	df	p
		Етанерцепт	Адалимумаб	Тоцилизумаб				
Женски	N	89	56	36	181	2,16	2	0,340
	%	65,4%	58,9%	55,4%	61,1%			
Мъжки	N	47	39	29	115			
	%	34,6%	41,1%	44,6%	38,9%			
Общо	N	136	95	65	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

Индикациите за употреба на различните препарати влияят очаквано на разпределението спрямо формата на артритата.

Най-много от пациентите с полиартрит са лекувани с Етанерцепт (n=79;64%), почти всички със системна форма (n=33;94%) - с Тоцилизумаб, а тези с ентезит-свързан артрит - най-много с Адалимумаб (n=14;86%). В групата на олигоартрита е равномерно разпределението между двата анти - TNF медикамента (фигура 4).

Фигура 4. Разпределение на пациентите според използвания медикамент и форма на заболяването



▪ **Възраст на дебют на заболяването и възраст при начало на лечението с биологичен препарат.**

Средната възраст на диагностициране на заболяването общо в групата е 6,3 г.в. (0, 67 г.в.- 16 г.в.). Сравнявайки отново с международните регистри тя е сходна с PHARMACHILD - 6,2 г.в (2,8-

10,9 г.в.) и по-ниска от шведския регистър, за който е 8,3 г.в. (3,5-12,8 г.в.).

Тази възраст при група български пациенти с ЮИА (с и без БА) е 6.85 ± 4.27 г.в. в проследените от Ганева и екип пациенти.

По-ранната възраст на начало на ЮИА би могла да е прогностичен белег за по-голяма вероятност за започване на БЛ.

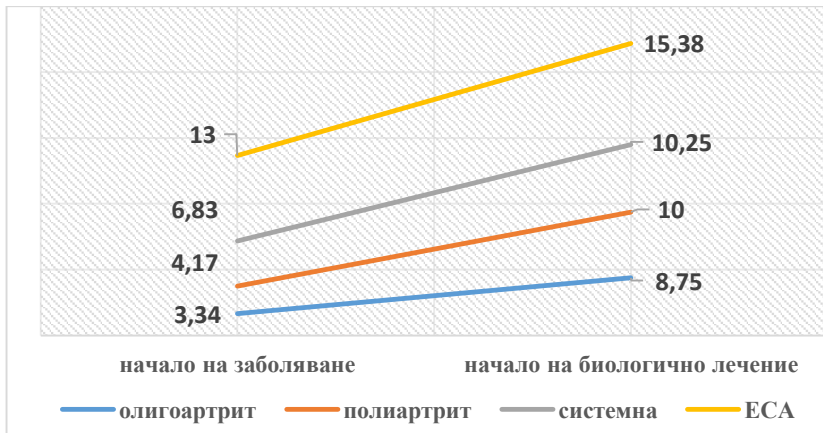
Отчита се статистически значимо различие спрямо пола-при момичетата възраст на дебют на заболяването е $5,45 \pm 4,32$ (0,75 г.в.- 16 г.в), а за момчетата – $7,16 \pm 4,71$ (0,67 г.в- 16г.в) (таблица 5).

Таблица 5. Възраст начало на заболяване и на започване на БЛ според пол

Показател	Пол	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст на начало на заболяването	Женски	181	5,45	3,33	4,32	0,75	17,00	0,001
	Мъжки	115	7,16	6,17	4,71	0,67	16,50	
Възраст на започване на биологично лечение	Женски	181	8,97	9,00	4,64	1,25	18,00	0,016
	Мъжки	115	10,30	10,67	4,68	2,17	17,33	

Съществени различия има и по отношение на различните подформи. Най-ранен е дебютът на болестта при децата на БЛ с олигоартрит (3,34 г.в), а най-късен при тези с ентезит-свързан артрит (13г.в.). За полиартритна форма е 4,17 г.в, за системна форма - 6,83 г.в. (фигура 5).

Фигура 5. Възраст начало на заболяване и на започване на БЛ според форма ЮИА



При анализ на средната възраст на започване на биологично лечение, отново се отчита, че тя е по-малка за момичетата - 8,97 г.в, сравнена с тази при момчетата, която е 10,30 г.в.($p=0,016$) (таблица 6). Общо за цялата група тя е $9,6 \pm 4,69$ (1,25 г.в. - 18 г.в.). Сходна е възрастта на започване на биологична терапия, докладвана от Arsenyeva при проследяване на 435 руски пациенти за период от 10 години. Средната за групата, която съобщават, е 10,5 години (1,5г.в.- 18г.в.).

Биологичното лечение се започва в най-ранна възраст при децата с олигоартрит, следвани от полиартрит, системна форма и най – късна е тя за ЕСА (фигура 10).

При сравнение на трите медикамента - групата на пациенти с Етанерцепт е със значително по-ниска възраст на начало на заболяването и възраст на започване на биологично лечение (таблица 6).

Таблица 6 . Възраст на дебют на заболяването и възраст на начало на БЛ според медикамента

Показател	Медикамент	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст начало на заболяване	Етанерцепт	136	4,75	2,92	3,87	0,67	16,00	<0,001
	Адалимумаб	95	7,35	6,67	4,92	0,83	16,00	
	Тоцилизумаб	65	7,18	6,83	4,58	1,00	15,75	
Възраст начало на биологично лечение	Етанерцепт	136	8,20	7,42	4,43	2,00	16,67	<0,001
	Адалимумаб	95	11,09	12,25	4,63	2,00	17,00	
	Тоцилизумаб	65	9,86	10,33	4,58	1,25	16,00	

Няма разлика във възрастовите показатели за начало на заболяването за групите с Адалимумаб и Тоцилизумаб, но има такава във възрастта за започване на биологично лечение – по-късно е то за децата с Адалимумаб (фигура 11).

При сравнение с проследявани деца от Британски регистър (BSPAR-ETN), провеждащи терапия с Етанерцепт, за които средна възраст на започване на БЛ е 11 г.в., се установява, че при нашите деца с Етанерцепт тя е по-ниска – 8,2 г.в.

Друг важен показател, обект на проучването ни, е времето от поставяне на диагноза до започване на лечение с биологичен препарат. Средно този период за групата е 3,3 години (0 г - 15 г 2 м.). В ВIKER продължителността на заболяването преди началото на терапията е най-кратка за децата с Етанерцепт- средно $4,1 \pm 3,5$ г., последвани от пациенти, започващи с Адалимумаб ($5,4 \pm 3,9$ години) и Тоцилизумаб ($5,8 \pm 4,1$ години). По данни от турски екип за изследваните от тях пациенти, средна

възраст на диагноза е $9,1 \pm 4,9$ г. и БА се предписват след период от средно 14 месеца (3 - 66 месеца) след началото на заболяването. В британския регистър този период е средно 2 години след дебют на заболяването.

При сравнение на групите по пол се отчита по-късно започване на лечението при момичетата ($p=0,036$) (таблица 7).

Таблица 7. Период до започване на биологично лечение според пол

Показател	Пол	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Време от началото на болестта до започване на биологично лечение	Женски	181	3,52	2,67	3,07	0,50	16,25	0,036
	Мъжки	115	3,14	1,75	3,39	0,00	15,00	

Най-рано се започва терапията при системна форма ($1,81 \pm 2,11$ г), най-късно при полиартрит ($3,75 \pm 3,54$ г.), средното време за децата с ентезит-свързан артрит е $2,41 \pm 2,65$ г, а за олигоартрит - $3,57 \pm 3,03$ г. ($p=0,001$)(таблица 8).

Таблица 8. Различия в периода на започване на БА според формата на ЮИА

Показател	Форма	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Време от началото на болестта до започване на биологично лечение	ЕСА	16	2,41	1,17	2,65	0,50	8,00	0,001
	олигоартрит	122	3,57	2,50	3,03	0,00	11,83	
	полиартрит	123	3,75	2,50	3,54	0,25	16,25	
	системна	35	1,81	1,17	2,11	0,00	12,00	

Поради голямата давност на заболяването при пациентите в началните годините, от които е разрешена употребата на БА, за да се получи по-реална представа, направихме изчисление за пациентите в последните 5 години от изследвания интервал (2015г. - 2020г). Значително по-бързо е въвеждането на биологичните медикаменти за проучваните пациенти - средно 18 месеца, като отново е малко по-бавно при момичета – 19 месеца, сравнено с момчета - 17 мес.

Интересни данни относно връзката между времето на започване на БЛ и последващата терапия представят Montag LJ et al при анализ на пациенти от BIKER и проследяването им след 18 г.в. в регистъра JUMBO. Общо 1306 млади възрастни (от тях 68% жени) с ЮИА и средна продължителност на заболяването $13,6 \pm 6$ години са включени в проучването. Колкото по-дълъг е интервалът от време между началото на ЮИА и началото на лечението с БА, толкова по-висок е средният брой лекарства, приети в зряла възраст. Пациентите с късно начало на биологично лечение са използвали $1,8 \pm 1,9$ лекарства, докато пациентите с ранно начало са използвали $1,3 \pm 1,6$. Тези с късно начало съобщават за значително по-честа употреба на с/б БМАРЛ ($p < 0,001$) и системни глюкокортикоиди ($p = 0,028$), както и на антидепресанти и антихипертензивни медикаменти ($p = 0,02$).

В проучването STOP - ЛА 198 деца (49,5%) са получили БА в рамките на 3 месеца от началото. При анализ са разделени на три групи според повлияването на състоянието им - бавно, умерено или бързо подобрене на активността на заболяването с течение на времето. Пациентите от групата с бързо подобрене са постигнали неактивно

заболяване в рамките на 6 месеца от изходното ниво. Шансовете за децата да попаднат в групата на бързо подобрене спрямо тази на бавно подобрене са 3,6 пъти по-високи (95% доверителен интервал 1,32-10,0; $p = 0,013$) за тези, започнали БА ≤ 3 месеца от началото, в сравнение с пациентите, които са започнали БА след повече от 3 месеца. Тези данни също потвърждават, че започването на БА в рамките на 3 месеца от поставяне на диагнозата е свързано с по-бързо постигане на неактивно заболяване при деца с нелекуван полиартикуларен ЮИА.

Данните от последните години в нашата група показват правилната тенденция към по-ранно започване на биологичната терапия и за българските пациенти.

5.1.2. Имунологични особености на пациентите

Всички пациенти с ЮИА скринингово се изследват за наличие на Антинуклеарни антитела (ANA). Повишен титър може да се наблюдава при всички подформи, но най- често е при олигоартритната форма.

В нашата група пациенти ANA положителни са 69 деца (23,3 %), което е много близо до резултата от PHARMACHILD (21,4 %) , но по-нисък от този на ВIKER (47,6 %).

Докладваният процент в световната литература (50 - 70 %) за деца с ЮИА е по-висок от нашия резултат, както и от публикувания от Ганева за българските деца с ЮИА (с и без БА) - 63 %. Тези данни показват, че децата на БЛ са по-рядко с позитивни антинуклеарни антитела.

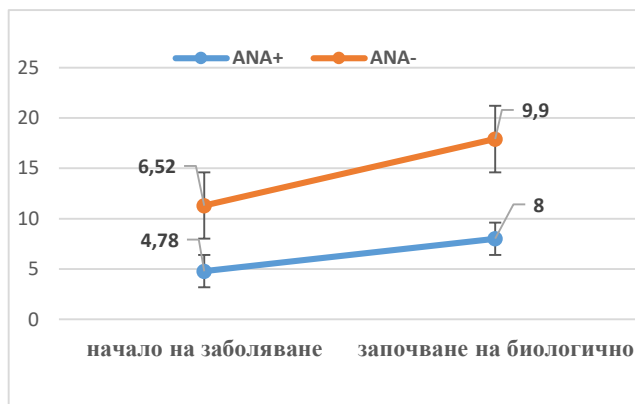
При анализ на разпределението по пол между двете групи се установява, че момичетата са повече в групата с положителни стойности на ANA ($n=53;76.8\%$). Резултатът съответства с данните в литературата,

според които сред пациентите с положителни титри на ANA преобладава женски пол.

При разпределението по подформи, най-често положителен титър на антинуклеарни антитела в дебюта на болестта се регистрира при олигоартритната форма на ЮИА (n=46, 66,7%), следвани от полиартрит (n=21; 30, 4%). При нито едно дете със системна форма не се отчита ANA позитивен резултат. Тези данни съвпадат с докладваните в световен мащаб, както и с тези описани при изследване на български пациенти.

ANA положителните деца имат по-ранно начало на болестта, по-ранно започване на биологично лечение и по-кратък период до започване на биологично лечение (фигура 6).

Фигура 6. Възраст дебют на заболяване и начало на БЛ според ANA



Не се регистрира статистически значима връзка между наличието на положителни или отрицателни стойности на ANA и активността на артритата, определена чрез брой засегнати стави при дебюта на ЮИА.

При разпределението на децата според прилагания биологичен агент се установява, че най-голям брой деца с позитивни ANA са на терапия с Адалимумаб (n=32), следвани от Етанерцепт (n=25) и Тоцилизумаб (n=12).

Традиционно ANA се използва като рисков биомаркер за развитието на очно засягане. В проследяваната от нас група деца с БЛ очно засягане се регистрира при 22 в дебюта на заболяването, от които само 6 са били ANA позитивни в началото. При проследяване увеит се регистрира при още 11 деца или общо при 33 (11%) от цялата група. Процентът е сходен с този при деца с ЮИА без значение от терапията, така че БЛ не е свързано с по-висока честота на увеити.

Антинуклеарните антитела позитивират при 14 (42%) от всички деца с очно засягане в края на периода на проследяване. В групата преобладават момичета (61 %) с ниска възраст на дебют на заболяването (до 2 г.в са 55 %).

При обсервационно мащабно проучване, включващо 65 центъра от цял свят, събиращо данни за особеностите на протичане на ЮИА в различните географски ширини, както и спецификите на терапията в различните страни, се докладва честота на увеита за Източна Европа от 9 %. В Западно- и Северно- европейските страни този процент е по-висок - 19 %, което вероятно обяснява и различието в нашите данни с тези от ВIKER. При немските пациенти с БЛ увеит се регистрира при 19, 6%. Подобен е процентът и във PHARMACHILD - 19,9 % .

Данните при турски и руски пациенти са сходни с нашите - 10 ,7 % от децата, проследени от Karadag и 12 % от тези описани при руски пациенти.

По отношение на формите на ЮИА, най-често очното засягане се наблюдава при олигоартритна форма (n=12 - 54,5%), следвано от полиартрит (n= 7 - 31, 8%), ЕСА (n = 2 - 9,1%) и системна форма (n= 1 - 4,5%). Това съотношение се променя дискретно при анализиране на всички пациенти с очно засягане при последния преглед: олигоартрит - 49 %, полиартрит - 42%, ЕСА - 6 %, системна форма- 3% (фигура 7).

Фигура 7. Разпределение на пациенти с очно засягане според форма и биологичен агент



Най-често използваният биологичен медикамент при децата с увеит е Адалимумаб (n = 15, 68,2%), следван от Етанерцепт (n= 6, 27,3 %) и Тоцилизумаб (n = 1 , 4, 5 %) (p = 0.001).

При анализ на връзката между възрастта на начало на заболяването, възраст на начало на биологично лечение, брой стави при дебюта и очно засягане не се установи статистически значима разлика.

Друг имунологичен показател, който скринингово се проследява при пациентите и има значение за тежестта на артритата, е Ревматоидния

фактор (РФ). При изследваните деца, такъв се установи при 10 (3,4 %), като почти всички са от женски пол ($n=9$ - 90%). Осем от децата са с полиартрит, а 2 са класифицирани в групата на олигоартрит при дебюта на заболяването им.

Делът на пациенти с положителен РФ в общата група на ЮИА е средно 5%, в докладваните пациенти от Ганева, РФ е положителен при 4 % , което показва, че позитивирането на РФ вероятно няма отношение към честотата на използване на биологични препарати.

Седем от пациентите са провеждали лечение с Етанерцепт, 1 с Адалимумаб и двама с Тоцилизумаб. В BIKER 6,9 % от пациентите са с позитивен РФ, като и при тях най-много са били на лечение с Етанерцепт. В докладвани пациенти от турски екип РФ е 7 %.

Серопозитивните пациенти са с по-късна възраст на започване на заболяването ($8,93 \pm 4,83$) от тези с отрицателен РФ ($6,02 \pm 4,52$; $p=0.029$) и с по-късна възраст на започване на лечението с БА ($12,28 \pm 4,29$ срещу $9,39 \pm 4,68$; $p=0.051$)(таблица 9).

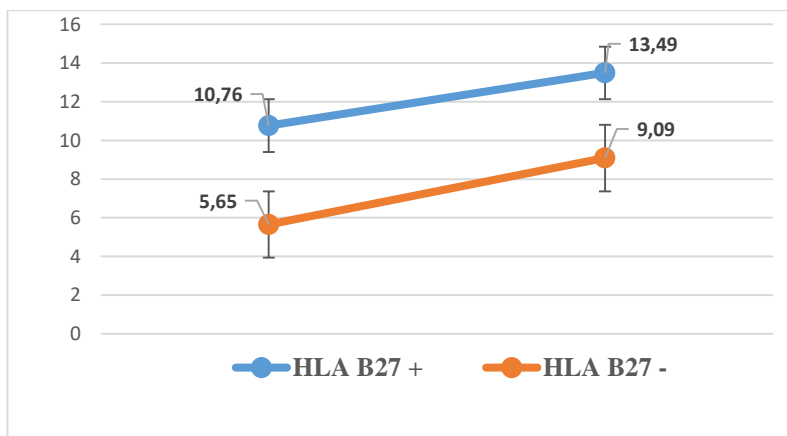
Таблица 9. Дебют заболяване и на начало на БЛ при пациенти с и без положителен РФ

Показател	РФ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст дебют на заболяването	Да	10	8,93	8,25	4,83	3,33	15,50	0,029
	Не	286	6,02	4,38	4,52	0,67	17,00	
Възраст започване на БЛ	Да	10	12,28	14,30	4,29	4,33	16,50	0,051
	Не	286	9,39	9,59	4,68	1,25	18,00	

При изследване на децата за HLA-B27, положителен резултат се регистрира при 27 деца (9 %) с доминиране на мъжкия пол – 24 момчета/ 3 момичета ($p < 0,001$).

Групата с HLA-B27 позитивни пациенти също е с по-висока възраст на започване на заболяването и на започване на лечението с БА (фигура 8).

Фигура 8. Възраст на дебют на заболяване и на започване на БЛ според HLA –B27



При сравнение с нашите резултати, честотата на HLA-B27 + в немския регистър е 18 %, а при турски пациенти - 12 % .

Седемдесет процента (n=19) от пациентите, позитивни за HLA-B27, са провеждали лечение с Адалимумаб, 26% (n = 7)- Етанерцепт и 4 % (n= 1) -Тоцилизумаб.

Различия в разпределението има спрямо формата на артрит. Най-много положителни за HLA-B27 пациенти са с олигоартрит (n=15) , следвани от тези с ентезит-свързан артрит (n=10) и полиартрит (n=2).

Разпределението по имунологични показатели на пациентите в групата ни е сходно с докладваните международни регистри. Анализът ни не откри силна зависимост между някой от тях и различия в провеждано биологично лечение, освен по-ниската честота на ANA позитивни деца в групата с БЛ.

5.1.3. Ставно засягане

Средният брой засегнати стави в началото на заболяването за цялата група е $3,99 \pm 2,58$. Не се установяват значими различия по пол (момичета $4,06 \pm 2,53$; момчета $-3,88 \pm 2,61$) ($p = 0,619$).

Броят на ставите е в основата на класификацията на подформите на ЮИА, затова и очаквано има различия в четирите групи. За олигоартрит - средният брой засегнати стави са 3, за полиартрит - 6 , за ентезит-свързан артрит - 3 и за системна форма - 2 стави (таблица 10).

Таблица 10 . Брой засегнати стави според подформа ЮИА

Показател	Форма	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Брой стави в началото	ЕСА	16	3,31	3,00	1,54	1,00	7,00	<0,001
	Олигоартрит	122	2,90	3,00	1,30	0,00	7,00	
	Полиартрит	123	5,80	6,00	2,69	0,00	12,00	
	Системна форма	35	1,74	2,00	1,79	0,00	8,00	

Не се установи статистически значима връзка между броя стави и очно засягане, ANA + , HLAB27 + или избор на медикамент.

По отношение на вида засегнати стави - най-често това е колянната става (n= 234; 78,4%), следвана от глезенна (n =200 - 67,6%), малки стави на пръстите (n=99 - 33,4%), гривнена става (n = 97 - 32,8%) и ТЗБС (n= 50 - 16,9%). Сравнявайки тези данни с публикуваните от Ганева, в нашата група има по-често засягане на гривнена, глезенна и ТЗБС, което потвърждава, че включването им се свързва с по-голяма вероятност за включване на биологично лечение.

Според Solari et al засягането на гривнената става е маркер за лош терапевтичен резултат при деца с ЮИА, лекувани с Етанерцепт. Предишни проучвания също показват, че пациентите с ЮИА със засягане на китката са изложени на по-висок риск от развитие на структурно увреждане на ставата и по-тежко протичане на артритата.

Следователно наличието на артрит в гривнена става може да идентифицира подгрупа пациенти с ЮИА, които биха имали полза от по-ранно въвеждане на БА в хода на заболяването.

При анализ според пола на пациентите се установи статистически значима разлика при засягането на ТЗБС - това се случва по-често при момчетата (25,2% срещу 11.6%) ($p= 0,02$). Гривнена става се засяга повече при момчетата (37%- 26,1 %) ($p= 0,051$) (таблица 11).

Таблица 11. Засягане на различни стави според пола

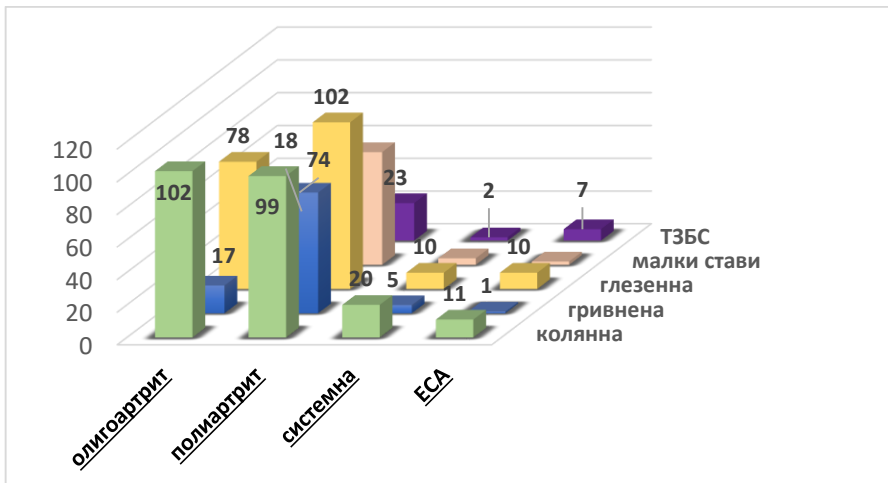
Вид става		Пол		Общо	X ²	df	p
		Женски	Мъжки				
Колянна става	N	141	91	232	0,06	1	0,802
	%	77,9%	79,1%	78,4%			
Гривнена става	N	67	30	97	3,81	1	0,051
	%	37,0%	26,1%	32,8%			
Глезенна става	N	124	76	200	0,19	1	0,664
	%	68,5%	66,1%	67,6%			
Малки стави	N	66	33	99	1,91	1	0,167
	%	36,5%	28,7%	33,4%			
ТЗБС	N	21	29	50	9,29	1	0,002
	%	11,6%	25,2%	16,9%			
Лакетна става	N	22	7	29	2,93	1	0,087
	%	12,2%	6,1%	9,8%			

При анализ на вида засегнати стави и формата на артрит се очертават следните тенденции: най-засегнатата става при полиартритна форма е глезенната (n=102), следвана от колянна (n=99), гривнена (n=74), малки стави на пръстите (n=69), ТЗБС (n=23) и лакетна (n=17).

За олигоартритна форма: 102 деца са с артрит на колянна става, следвани от глезенна (n=78), малки стави на пръстите (n= 24), ТЗБС (n=18) и лакетна (n=10).

При системната форма значително по-рядко се отбелязва артрит, но отново е в тази последователност на засегнатите стави (фигура 9).

Фигура 9. Засягане на различни стави според форма ЮИА



Връзка между различния вид засегната става и избор на биологичен медикамент не се установи, освен че най - често ангажирани на колянна и глезенна става има при пациентите на терапия с Етанерцепт.

Таблица 12. Засегнати стави в групите с различен медикамент

Вид става		Медикамент			Общо	p
		Етанерцепт	Адалимумаб	Тоцилизумаб		
Коланна става	N	115	75	42	232	0,006
	%	84,6%	78,9%	64,6%	78,4%	
Гривнена става	N	43	26	28	97	0,107
	%	31,6%	27,4%	43,1%	32,8%	
Глезенна става	N	99	65	36	200	0,047
	%	72,8%	68,4%	55,4%	67,6%	
Малки стави	N	47	30	22	99	0,892
	%	34,6%	31,6%	33,8%	33,4%	
ТЗБС	N	23	17	10	50	0,917
	%	16,9%	17,9%	15,4%	16,9%	
Лакетна става	N	17	5	7	29	0,182
	%	12,5%	5,3%	10,8%	9,8%	

5.2. Оценка на ефективността на биологичните медикаменти

Основният метод, който сме използвали за оценка на влиянието на биологичните медикаменти върху активността на заболяването е чрез скалата JADAS 27.

Средната стойност в началото за цялата група е 12,12, като няма статистически значима разлика между двата пола (М - $12,60 \pm 5,12$; Ж - $11,64 \pm 5,69$).

Разлика в стойностите на JADAS27 се отбелязват при различните форми ЮИА, което е очаквано, тъй като един от компонентите в образуване на резултата е броят на засегнатите стави. Най-ниски са стойностите за олигоартрит, най-високи при полиартрит и ЕСА ($p < 0,001$) (таблица 13).

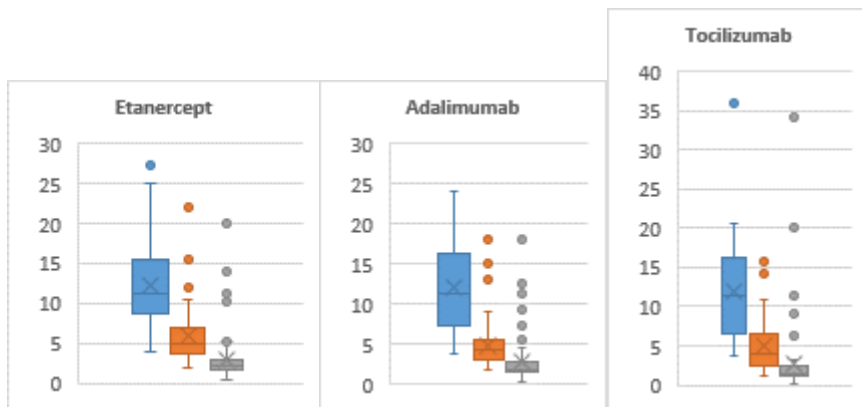
Таблица 13. Стойности на JADAS 27 при различните групи ЮИА

Показател	Форма	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
JADAS-27	ЕСА	16	14,88	15,00	5,28	4,00	22,00	<0,001
	Олигоартрит	122	9,54	9,00	3,63	4,00	23,00	
	Полиартрит	123	14,33	14,00	5,26	4,00	27,00	
	Системна	35	11,17	10,00	6,71	4,00	36,00	

При анализ на останалите показатели статистическа значимост се установи по отношение на пациенти с положителни ANA, както и тези с очно засягане, които са с по-ниски стойности на JADAS 27.

В хода на терапията средната стойност на JADAS27 спада до 3,02, което е с 9,1 точки. Сравнявайки трите медикамента не се открива значима разлика в ефекта им (фигура 10).

Фигура 10. Промяна на JADAS 27 за трите БА



Приложението и на трите препарата води до значително намаление на активността на заболяването.

Голямо понижение в стойността в показателя показва и Lovell , проследявайки 171 деца с полиартрит на възраст между 4 и 17 години. Средна стойност на JADAS27 е намаляла от изходна 22,5 до 2,5 на седмица 312. При проследяване на турски пациенти от Karadag се отбелязва спад в JADAS 71 със средно 12 точки - от 16, 5 (9-31) до 4,5 (0-17).

От всички пациенти в нашата изследвана група, 43 (15%) не успяват да достигнат до стойност на JADAS 27 \leq 3,8 за полиартрит или $<$ 2 за олигоартрит, което отговаря и на определението за заболяване с

минимална активност. От тях 27 са момичета и 16 момчета. Преобладаваща е полиартритната форма (n= 18), следвана от олигоартрит (n= 14) и системна форма (n= 4). Нито едно дете от групата на ЕСА не е останало със стойност над 3,8.

Най-често използваният медикамент в тази група е бил Етанерцепт (n= 20), след това Адалимумаб (n= 17) и Тоцилизумаб (n= 6). Седем от децата са ANA позитивни, а осем – с очно засягане. Възрастовото разпределение е следното: под 3 годишна възраст са 18 деца, между 3- 6 г.в - осем деца, между 6-12 г .в.- десет и над 12 г.в. - седем деца.

Гривнената става е засегната при 48 % от групата с по-висок JADAS27, сравнено с 33 % от общата група, което потвърждава и че тя е маркер за по-тежко протичане.

5.3. Определяне на фактори, отговорни за липса на ефективност на един биологичен препарат, наложили смяната му с друг биологичен агент.

Въпреки отличните резултати, докладвани от проведените проучвания по отношение на ефективността на биологичните медикаменти, до ремисия на заболяването се достига при малък брой пациенти. Според международно проучване от 9081 пациента с ЮИА от 49 държави, 33–56% имат активен артрит при последната им визита, въпреки че всеки трети използва и биологичен препарат. При неуспех от терапията често се налага превключване от един към друг БА.

В проучваната от нас група при 82 (28%) от децата се е наложило смяна на биологичния агент. Най-често това се случва от анти-TNF агент към анти-IL 6 агент (58%) или от Етанерцепт към Адалимумаб (38%). По-рядко се наблюдава преминаването от анти-IL 6 към анти-TNF препарат - само 4% (фигура 10).

Фигура 10 . Процент пациенти преминали към различен БА



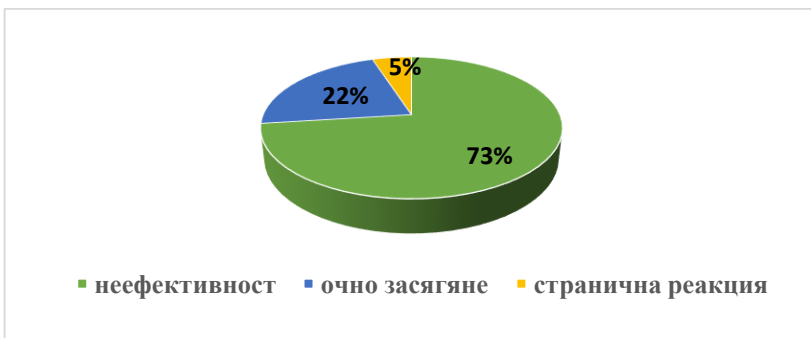
Подобни резултати при смяна на БА са докладвали екип на Kearsley-Fleet L - 270 (23%) от 1152 пациенти са започнали втори биологичен препарат, както и в CARRA регистъра - от 1361 деца при 349 (26%) се е наложила смяна на биологичните лекарства. Нидерландският регистър има почти идентични на нашите данниот 307 пациенти, 26% са преминали към втори биологичен агент.

Най-често първи избор е Етанерцепт, като в по-голям процент от децата, докладвани и от други автори, се прави първо смяна от един към друг анти-TNF препарат. В нашата група при 3% от децата от Етанерцепт се е преминало към Адалимумаб.

Според последните препоръки на ACR за лечение на деца с несистемен артрит при неуспех от терапия с първа линия медикамент от групата на анти-TNF е по-добре да се премине към медикамент от друга група. Насоките се базират основно на данни от проучвания, проведени при пациенти с РА.

Най-често причина за смяна на лечението е неефективност на медикамента, следвано от поява на увеит или нежелани реакции. Разпределението в нашата група е подобно на докладваните от международните екипи. При 73 % недостатъчният терапевтичен отговор е довел до избор на нов БА, при 22% - появата на увеит в хода на заболяването, а само при 5% се е дължало на поява на нежелана реакция (фигура 11).

Фигура 11. Причини за смяната на БА



Анализирахме характеристиките на децата в групите с и без смяна на БА с цел откриване на зависимости, които биха ни насочили към фактори, предиктори за употреба на повече от един БА.

При сравнение на групите, в тази със смяна се наблюдава преобладаване на женски пол - 34 % от всички момичета срещу 17 % от всички момчета са преминали на втори биологичен препарат (таблица 14).

Таблица 14 . Различия по пол в група със смяна и в група без смяна на БА

Пол		Група		Общо	X ²	df	p
		със смяна	без смяна				
Женски	N	62	119	181	9,98	1	0,002
	%	75,6%	55,6%	61,1%			
Мъжки	N	20	95	115			
	%	24,4%	44,4%	38,9%			
Общо	N	82	214	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0 %			

Децата с полиартритна форма са най-много в групата със смяна (59,8%), следвани от олигоартрит (36,6 %) и системна форма (3,7 %). Прави впечатление, че при нито едно от децата с ЕСА не се е наложила промяна на терапията (таблица 15).

Таблица 15. Разпределение по форма ЮИА в група с и без смяна на БА

Форма		Група		Общо	X ²	df	p
		със смяна	без смяна				
ЕСА	N	0	16	16	22,16	3	<0,001
	%	0,0%	7,5%	5,4%			
Олигоартрит	N	30	92	122			
	%	36,6%	43,0%	41,2%			
Полиартрит	N	49	74	123			
	%	59,8%	34,6%	41,6%			
Системна	N	3	32	35			
	%	3,7%	15,0%	11,8%			
Общо	N	82	214	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

По отношение на възрастта на дебют на заболяването и на начало на биологичното лечение се установи статистически значима различаващо по-ранни са те в групата със смяна на БА ($p < 0.001$).

При анализ на брой и вид засегнати стави се отчита малко по-голям брой стави в началото в групата със смяна на БА ($p=0,037$), както и по-често засягане на колянна става ($p=0,034$) (таблица 16).

Стойностите на JADAS 27 в началото и в края не показват статистически значими разлики в двете групи.

Таблица 16. Разлика в показателите в групите с и без смяна на БА

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст начало на заболяване	със смяна	82,00	4,07	2,00	3,42	1,00	15,00	<0,001
	без смяна	214	6,89	6,00	4,72	1,00	17,00	
Възраст започване на биологично лечение	със смяна	82	8,00	7,00	4,15	2,00	17,00	0,001
	без смяна	214	10,05	11,00	4,79	1,00	18,00	
Брой стави в началото	със смяна	81	3,37	3,00	2,20	1,00	11,00	0,037
	без смяна	214	2,89	2,00	2,26	0,00	11,00	
Брой стави в края	със смяна	82	2,61	2,00	2,30	0,00	14,00	0,582
	без смяна	214	2,50	2,00	2,20	0,00	12,00	
Начален JADAS27	със смяна	82	11,85	12,00	4,95	4,00	26,00	0,814
	без смяна	214	12,07	11,00	5,52	4,00	36,00	
Последен JADAS27	със смяна	82	3,62	2,00	3,76	1,00	17,00	0,061
	без смяна	214	2,83	2,00	3,62	0,00	34,00	

В двете групи не се откриха значими разлики и по отношение на имунологичните показатели РФ и HLA B-27, както и на очно засягане или съпътстваща терапия.

С оглед на резултатите в нашата група се оформиха следните фактори, които биха били предиктори за необходимост от употреба на повече от един БА: женски пол, полиартрит, ранна възраст на начало на заболяването, повече засегнати стави в дебюта на заболяването.

Отделихме контролна група от 82 деца със сходно разпределение по пол, възраст и форма на заболяването и ги сравнихме с 82-те деца със смяна на БА.

При анализът се потвърди, че в групата със смяна има засягане на повече стави в началото и няма значими разлики в стойностите на JADAS 27 при проследяване (таблица 17).

Таблица 17. Анализ на различни показатели в групите с и без смяна на БА

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Брой стави в началото	контроли	82	2,88	2,00	2,40	0,00	11,00	0,043
	със смяна	82	3,37	3,00	2,20	1,00	11,00	
Брой стави накрая	контроли	82	2,80	2,00	2,29	0,00	12,00	0,542
	със смяна	82	2,61	2,00	2,30	0,00	14,00	
Първи_JADAS 27	контроли	82	11,37	11,00	5,16	4,00	25,00	0,528
	със смяна	82	11,85	12,00	4,95	4,00	26,00	
Последен_JADAS 27	контроли	82	2,84	2,00	3,11	0,00	20,00	0,246
	със смяна	82	3,62	2,00	3,76	1,00	17,00	

От имунологичните показатели интересно е, че в групата със смяна по-рядко се регистрират ANA позитивни резултати (таблица 18).

Таблица 18. Разпределение на пациентите според ANA

ANA		Група		Общо	X ²	df	p
		контроли	със смяна				
Да	N	30	12	42	10,37	1	0,001
	%	36,6%	14,6%	25,6%			
Не	N	52	70	122			
	%	63,4%	85,4%	74,4%			
Общо	N	82	82	164			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При 11 деца (4%) се е наложило смяната на повече от един препарат - преминали са през Етанерцепт, Адалimumаб и след това Тоцилизумаб. От тях 8 са момичета, всички деца са с дебют на болестта преди 3 годишна възраст, имат засягане на колянна става и провеждат лечение с КС и Метотрексат, а 4 от тях - имат и очно засягане. Разпределението съвпада с докладвани от други екипи данни - трети препарат е използван при 5% , 7% , 4% от пациентите, проследявани от други екипи.

5.4. Установяване на рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечението

Един от най-актуалните въпроси е кой е най-подходящият момент за прекратяване на лечението, без риск от повторно обостряне на заболяването.

От нашата група при 24 деца (8%) има данни за настъпило обостряне на заболяването след прекратяване на лечението с БА.

Този процент е близък до докладваните от други екипи. Според Klotsche et al, от общия брой деца в началото (n= 1724) обостряне на ставните оплаквания при проследяване е регистрирано при 251 (14%). При анализа на K.Fleet от 1451 деца, провеждали лечение с БА със среден период на проследяване от 2,7 години, процентът с повторни ставни оплаквания след постигане на ремисия е точно колкото докладвания от нас - 8%. Otten et al съобщават за 5% от всички деца, при които се е наложило започване на лечение отново след прекратяване на терапията.

Средният период от прекъсване на терапията до появата отново на активност на заболяването в нашата група е 8,1 месеца (1м. - 36 м.) .

Данните отново са сходни с международните доклади. Според Lovell DJ et al , в проследяваната от него група, включваща 137 пациенти на лечение с анти – TNF препарат, средното време до релапс е $212 \pm 9,77$ дни (7 месеца). Повторна поява на активно заболяване се съобщава след средно време от 12,1 месеца при анализиранията група на Klotsche et al и след 4,1 месеца при K.Fleet et al.

Анализирайки характеристиките на пациентите се установява значителна разлика по отношение на пол - 17 (71 %) са момичета, 7 (29%) са момчета.

Двадесет от децата (83 %) са на възраст до 3 години, а 14 (58 %) са до 2 годишна възраст.

Най-често от групата с обостряне на заболяването са пациенти с полиартрит (n= 15; 63%), следвани от олигоартрит (n= 8; 33%) и системна форма (n=1; 4%). Не се регистрира нито един пациент с ентезит-свързан артрит.

Средният период от дебют на заболяването до започване на биологично лечение в групата с релапси на заболяването е 38 месеца, сходен с общия период за групата.

Сравнявайки използвания биологичен медикамент: 19 (79%) от децата са от групата с Етанерцепт, 4 (17%) на Адалимумаб и само 1 (4%) е с Тоцилизумаб. Тези данни отговарят и на наблюденията и на други колективи, според които най-рядко се обострят децата след спиране на терапията с Тоцилизумаб.

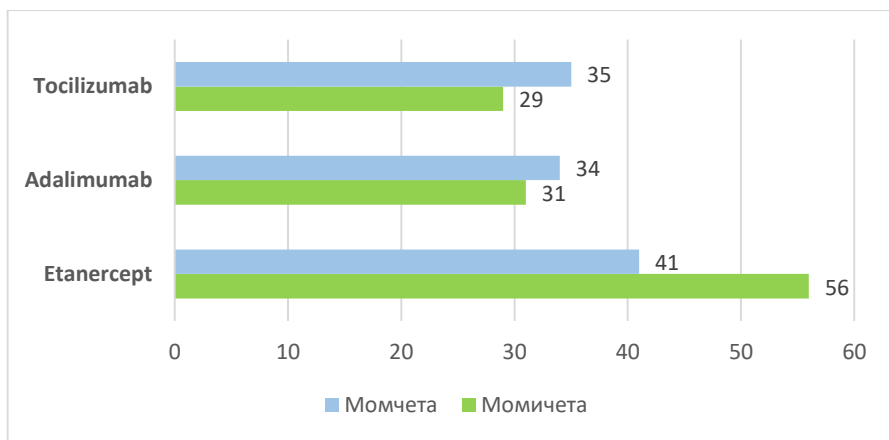
При анализ на нашата група се оформят следните рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечение с БА: ранна възраст на дебют на заболяването, женски пол, лечение с Етанерцепт.

5.5. Установяване на продължителността на лечение с БА и влияние на съпътстваща терапия

5.5.1. Продължителност на лечението

Средната продължителност на провеждано лечение с БА за всички пациенти е 38 месеца. Най- дълъг е този период за децата с Етанерцепт - 48,5 месеца, следвано от Адалимумаб - 32, 5 месеца и Тоцилизумаб - 32 месеца (фигура 12).

Фигура 12. Продължителност на лечението с различните БА според пол



При момичетата, провеждали терапия с Етанерцепт, лечението е най - дълго - 56 месеца, а най-кратко е при момичетата с Тоцилизумаб.

Много сходни са резултатите от ВIKER - средната продължителност на употребата преди прекратяване поради неефикасност или непоносимост е 2,85 години (34,5 месеца) за

Адалимумаб и 4,29 години (51,5 месеца) за Етанерцепт. Няма значима разлика между различните форми ЮИА.

При проследяване на 68 пациента с ЮИА от испански екип средната продължителност на лечение с БА преди постигане на ремисия е 4,1 години.

В проучване на Otten et al средното придържане към терапията с Етанерцепт е 49,2 месеца (46,4 - 52 месеца) за пациенти с отличен отговор на 15.месец; 47,5 месеца (44,9 - 50,1 месеца) за пациенти с междинен отговор и 17,4 месеца (13,6 - 21,2 месеца) за пациенти със слаб отговор.

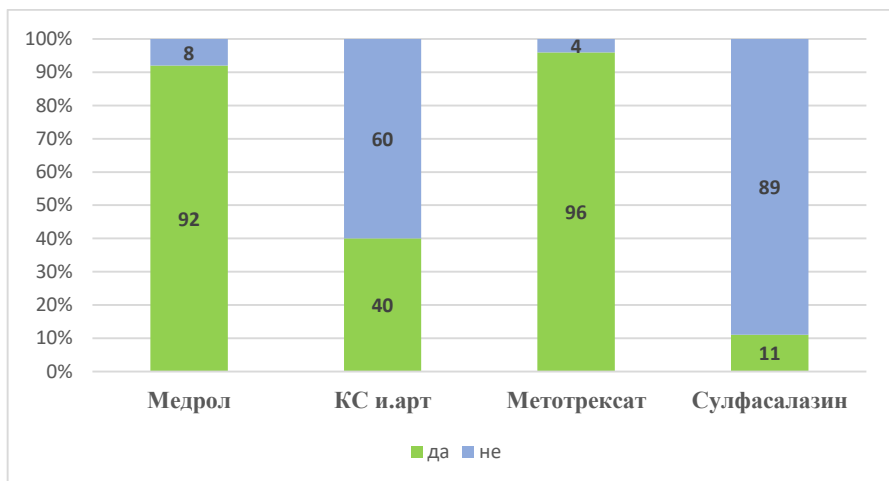
С оглед на ниския процент на обостряния на заболяването след прекратяване на лечението, който се регистрира в нашата група (8%), вероятно продължителността на терапията от 3 години е достатъчна и е насока за обща препоръка при пациентите с ЮИА .

5.5.2. Придружаваща терапия

Децата с ювенилен идиопатичен артрит често използват комбинирана терапия, една от целите на настоящия дисертационен труд е да се установят взаимовръзки между придружаващата терапия и биологичното лечение.

Почти всички пациенти са провеждали лечение със системен глюкокортикостероид за определен период от време (n= 273 - 92 %) , както и с Метотрексат (96 %)(фигура 13). Подобен процент е докладван от Ганева, 88 % от децата в проучването им са употребявали ГКС.

Фигура 13. Придружаваща терапия при пациентите с БА



При сравнение на данните от международните регистри прави впечатление по-честото използване на МТХ и ГКС в нашата група. В ВIKER употребата на ГКС е застъпена при 33%; 28%; 37% от пациенти съответно на лечение с Етанерцепт, Адалимумаб, Тоцилизумаб.

Във PHARMACHILD системни ГКС се употребявани от 39,9%, а в шведския регистър едва при 16,7%.

Формата на артритата не е определяща за придружаващата терапия с ГКС. Разпределението на пациентите с ГКС според биологичния медикамент е следното: най-много от пациентите на лечение с Тоцилизумаб (97%) са с ГКС, следвани от Етанерцепт (93%) и Адалимумаб (87%).

В проучената от нас група употребата на системни ГКС се свързва с по-ранно начало на болестта и по-ранна възраст на започване на биологично лечение. Възрастта на дебют на заболяването за децата с ГКС

е $5,97 \pm 4,58$ срещу $7,81 \pm 3,82$ за пациентите без ГКС, а започването на биологичната терапия е $9,19 \pm 4,68$ г. за първите и $13,05 \pm 3,14$ г. за тези без ГКС (таблица 19).

Таблица 19. Възраст на дебют на заболяването и възраст на начало на БЛ в групи с и без системна ГКС терапия

Показател	ГКС	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст на дебют на заболяването	Да	273	5,97	4,00	4,58	0,67	17,00	0,021
	Не	23	7,81	7,00	3,82	1,50	14,17	
Възраст начало на БЛ	Да	273	9,19	9,25	4,68	1,25	18,00	<0,001
	Не	23	13,05	13,67	3,14	4,25	16,50	

В хода на лечението при децата с ЮИА един от най-важните показатели е възможността за спиране на ГКС лечение, с оглед предотвратяване на възможните нежелани ефекти от продължителната им употреба.

Автори съобщават за значително намаление в приложението на КС в хода на биологичното лечение. От всички пациенти приемали КС в началото на проучването на Yokota et al, при 32,8% е станало възможно окончателното му прекратяване, при 37,3% е намалена дозата поне с 50% , без да се регистрира активиране на заболяването.

Според друго проучване средната дневна доза кортикостероид е намалена от 0,9 мг/кг/ден на изходно ниво до 0,7 мг/кг/ден след 4 седмично лечение и до 0,5 мг/кг/ден след 8 седмици. На седмица 52 е

достигнато ниво от 0,2 мг/кг/ден. От 155 пациента на терапия с Тоцилизумаб, които са получавали и кортикостероиди в началото на лечението, 12,3% (n=19) са преустановили ГКС.

Според De Benedetti 52% от проследяваните от него деца със системна форма и лечение с Тоцилизумаб са прекратили приема на ГКС.

Данни за лечението с ГКС в динамика при нашите пациенти успяхме да анализираме в групата с децата, при които се е наложила смяна на биологичен препарат. Четиредесет и четири процента от тях са успели да прекратят лечението с ГКС при последния регистриран преглед.

Интраартикуларното приложение на ГКС е осъществено при 40 % от всички деца, като най-често те са с олигоартрит, следвани от полиартрит и много рядко това се е налагало при ЕСА и системна форма ($p < 0,001$) (таблица 27). Подобен е и процентът, докладван от Ганева при български пациенти с ЮИА (с и без БЛ) - 44 % .

Анализирайки останалите показатели се установиха няколко статистически значими разлики: по-ранно начало на болестта и на биологичното лечение при децата с интраартикуларно ГКС лечение ($p = 0,02/p = 0,03$) (таблица 28), по-често прилагане на интраартикуларни ГКС при пациенти ANA+ ($p = 0,001$) и при пациенти на лечение с Етанерцепт ($p = 0,019$).

Таблица 20. Различни показатели при деца с и без ГКС интраартикуларно

Показател	КС i.art	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст дебют на заболяването	Да	117	5,20	4,00	4,13	0,67	16,00	0,022
	Не	179	6,72	5,83	4,72	0,75	17,00	
Възраст начало на заболяването	Да	117	8,47	8,17	4,24	2,00	17,33	0,003
	Не	179	10,15	10,83	4,86	1,25	18,00	
Брой стави	Да	117	3,72	3,00	2,03	0,00	11,00	0,415
	Не	179	4,17	4,00	2,87	0,00	12,00	

При проследяване на употребата на БМАРЛ прави впечатление високият процент на употреба на МТХ (96%), сравнено с употребата му в международните регистри: за ВIKER 84,2% от децата са приемали Метотрексат, за PHARMACHILD - 83,8% , а в Швеция - 61%. Подобен на нашия резултат съобщават италиански колектив - Метотрексат се е прилагал при 95,4% от пациентите им.

При разглеждане на отделните показатели статистически значима връзка се откри по отношение на пол - момичетата по-често са под терапия с Метотрексат (таблица 21).

Таблица 21 . Разпределение по пол в групите с и без МТХ

Метотрексат							
Пол			Общо	X ²	df	p	
	Да	Не					
Женски	N	177	4	181	5,28	1	0,022
	%	62,5%	30,8%	61,1%			
Мъжки	N	106	9	115			
	%	37,5%	69,2%	38,9%			
Общо	N	283	13	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Пациентите без МТХ имат по-късно начало на заболяването ($10,64 \pm 3,49$ срещу $5,91 \pm 4,49$) ($p < 0,001$) и по-късно започване на биологично лечение ($12,94 \pm 2,68$ срещу $9,33 \pm 4,70$).

Сравнявайки групите с и без смяна на биологичен медикамент се установи, че при нито един пациент от тези без МТХ не се е наложила смяна на БА ($p = 0,025$).

Друг медикамент от групата на БМАРЛ, използван в лечебния план на ЮИА е Сулфасалазин. Най-предпочитан е в групата на пациентите с ентезит-свързан артрит и при тези на лечение с Адалимумаб. Пациентите, провеждали терапия със Сулфасалазин, имат по-късно начало на болестта ($9,46 \pm 4,04$ срещу $5,71 \pm 4,45$) и начало на БЛ ($13 \pm 2,99$ срещу $9,06 \pm 4,68$) ($p < 0,001$). Преобладаващ е мъжкият пол в групата със Сулфасалазин (М - 21 ; Ж - 11).

Вероятно и административните ограничения при изписването на биологичните медикаменти в България се отразяват на по-честата употреба на БМАРЛ, сравнено с данните от чуждестранните колективи.

5.6. Изследване на имуногенността на биологичните медикаменти - алергични реакции, наличие на антилекарствени антители

Най-често съобщаваните нежелани реакции от провежданото лечение с биологични медикаменти са локалните реакции на мястото на инжектиране и повишената честота на инфекции.

В нашата група от пациенти сериозен локален отговор към медикамента, наложил спирането му, е имало само при едно дете, провеждало лечение с Адалимумаб. Леките и бързопреходни локални реакции не са проследявани.

Тежка анафилактична реакция при вливане на Тоцилизумаб е наблюдавана при един пациент след втора инфузия на медикамента. Минутни след започването ѝ, се наблюдаваха интензивен сърбящ обрив, задух, прилошване и оток на устните.

Анафилактичната реакция се случи след втората инфузия, което предполага IgE-медиран механизъм и предишна сенсибилизация към този агент. Такъв механизъм също се доказва и от позитивирането на интрадермална скарификационна проба при трима от четирима пациенти, преживели анафилаксия, описани от Rocchi et al. Подобни реакции са описани при 4 (3,9%) от 128 деца с ревматични болести, три от които провеждали лечение с Тоцилизумаб. Въпреки ниската честота на тежки анафилактични реакции, вероятно кожните тестове могат да бъдат надежден инструмент за диагностика на хиперсензитивни реакции към Тоцилизумаб.

Чести инфекции са били причина за прекъсване на лечение само при един пациент на терапия с Адалимумаб. Няколко седмици една след

друга, след приложение на медикамента, детето е било с развитие на респираторни инфекции.

Синдром на макрофагеална активация е наблюдаван при едно дете, лекувано с Адалимумаб.

Не са наблюдавани лимфопрлиферативни заболявания, хепатити и туберкулоза в периода на наблюдение.

Най-честите отклонения в лабораторните показатели, като страничен ефект от медикаментите, са развитието на левкопения с неутропения и тромбоцитопения под терапия с Тоцилизумаб.

Анализирани са показателите от лабораторни изследвания на 50 от 65 деца, провеждали лечение с Тоцилизумаб. При пет деца (10%) е установена тромбоцитопения - преходна, а при четири (8%) - неутропения и левкопения. При едно от тях тези нарушения в белия кръвен ред са наложили преустановяване на лечението.

Друга основна задача, която си поставихме е да се установи имуногенността на Адалимумаб.

Проведено е изследване на 33 деца, провеждали лечение с Адалимумаб, от които 16 момичета и 17 момчета, с преобладаваща олигоартритна форма (85 %).

При 4 (12 %) от пациентите се потвърди наличие на антитела срещу Адалимумаб. Този процент е съпоставим с докладваните от други автори.

Изследваните пациенти са малък брой, за да постигнем статистическа значимост, но прави впечатление че 3 от четирите са с олигоартрит, ANA позитивни и с очно засягане. Всички са с придружаваща терапия с Метотрексат.

Изследването на ниво на медикамент и наличие на антилекарствени тела навлиза в практиката като помощен инструмент за определяне на най-подходящия терапевтичен подход към конкретен пациент.

ОБСЪЖДАНЕ:

В настоящия дисертационен труд бяха анализирани практиките на провеждане на биологично лечение при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Най-много от децата започват лечение с Етанерцепт като първи биологичен агент, вероятно заради по-продължителния опит с употребата му в сравнение с другите биологични агенти. Адалимумаб е избран предимно като първи биологичен агент при пациенти с ентезит-свързан артрит и при децата със съпътстващ увеит. Тоцилизумаб е най-предпочитаният медикамент в лечението на системната форма.

Разпределението по пол и форма на ЮИА е съпоставимо с докладваните от международни автори. Нашите резултати показаха по-ранна възраст на дебют на заболяването и на начало на биологичното лечение, като тя е с най-ниска стойност в групата с Етанерцепт и е значително по-ниска за момичетата.

Периодът до започване на биологично лечение се скъсява през последните години, което отговаря на новите препоръки за по-ранно и агресивно лечение на ЮИА. Бъдещ приоритет за изследователите е да идентифицират пациентите, които имат най-голяма нужда от биологична терапия и при които ранното въвеждане ще доведе до промяна на дългосрочната прогноза по отношение на устойчива ремисия.

Продължителността на провежданото лечение средно за всички пациенти е 38 месеца, като се отбелязва най – дълъг период на приложение за Етанерцепт.

ANA позитивните деца в групата с БА са по-малко в сравнение с честотата им в общата популация на деца с ЮИА без БЛ, а по отношение на медикаментите - те се лекуват най-често с Адалимуаб. Серопозитивни деца са само 3,4 % от всички и за тях е характерно по-късно начало на заболяването и на биологичното лечение, почти всички са започнали терапия с Етанерцепт. Групата с HLA- B27 позитивни пациенти също се характеризира с по-късно начало на заболяването и на биологично лечение, 70 % от тях се лекуват с Адалимуаб.

Не се установи статистически значима връзка между брой засегнати стави и избор на биологичен медикамент. Най - често ангажиране на колянна и глезенна става има при пациентите, провеждали терапия с Етанерцепт. Засягането на гривнената и тазобедрената става се очертаха като предиктор за по-голяма вероятност от включване на БА.

Най-честото извънставно увреждане- увеит се регистрира при 11 % от пациентите, като почти всички провеждат терапия с Адалимуаб.

Стойността на JADAS 27 намалява значително във всички групи в хода на лечението. Средно тя се подобрява с 9,1 точки, с много близки стойности за трите препарата. От групата със задържаща се по-висока активност на заболяването при последния преглед, най-малко са пациентите с Тоцилизумаб, а тези на двата анти-TNF препарат са сходен брой.

Не се наблюдава разлика при съпътстващата употребата на Метотрексат в трите групи. Такава се отбелязва за Сулфасалазин, който е приеман най-често в комбинация с Адалимуаб. Интраартикуларни ГКС са прилагани най-често в групата на Етанерцепт, а системните ГКС са широко използвани и при трите биологични медикамента. Употребата на

ГКС се свързва с по-ранно начало на болестта и по-ранно започване на биологично лечение.

Въпреки отличните резултати по отношение на ефективността на медикаменти, в проучваната от нас група при 28 % от децата се е наложило смяна на биологичния агент, а при 4 % - смяна на два БА. Най-често това се случва от анти - TNF агент към анти - IL 6 агент или от Етанерцепт към Адалимумаб. Водеща причина за смяна на лечението е неефективност на медикамента, следвано от поява на увеит и след това изява на нежелани реакции. След анализ на показателите на пациентите в нашата група се оформиха следните фактори, предиктори за необходимост от употреба на повече от един БА: женски пол , полиартрит ,ранна възраст на начало на заболяването, повече засегнати стави в началото при дебюта.

Осем процента от всички деца са имали обостряне на заболяването след прекратяване на лечението, като преобладаващи в групата са тези, провеждали лечение с Етанерцепт. Другите рискови фактори за обостряне са ранна възраст на дебют на заболяването, късно начало на биологично лечение и женски пол.

В анализираната от нас група не бяха наблюдавани сериозни НЛР и се потвърди добрия профил на безопасност на БА. Не се регистрира нито едно малигнено заболяване, нито случай на реактивиране на туберкулоза.

При проведено изследване на група пациенти с ЮИА за наличие на антилекарствени антитела, такива установихме при 12 %. Оформя се препоръка за внедряването на този метод в практиката с оглед улесняване на избора на подходящ медикамент според индивидуалните особеностите на всеки пациент.

Внимателното клинично наблюдение, събирането и анализът на данни са в основата на изграждането на правилна терапевтична стратегия за всяко дете с хроничен артрит, което е и от решаващо значение за благоприятния ход на заболяването

6. ИЗВОДИ

1. В изследваната група, пациентите провеждали биологично лечение за ЮИА са със сходно на докладваните от международните регистри разпределение. Сравнено с деца с ЮИА без биологична терапия, често те са с полиартрит и с негативни антинуклеарни антитела.
2. Отчита се значително намаляване на времето от начало на болестта до започване на биологично лечение за последните години на изследвания от нас период, което е в съответствие и със съвременните тенденции в лечението на ЮИА.
3. Установеният нисък процент на релапси (8%) е показател за достатъчност на провежданата терапия и е насока за необходимата продължителност - 3 години.
4. В трите групи пациенти, провеждали лечение с различен биологичен медикамент, се доказва ефективността на БА, без да се установят значими разлики помежду им.
5. Биологичните препарати са с добър профил на безопасност, без наблюдавани сериозни нежелани реакции в анализирания група.

6. Установиха се следните фактори, вероятно свързани с необходимостта от провеждане на лечение с повече от един БА: женски пол, полиартрит, ранна възраст на начало на заболяването, по-голям брой засегнати стави в началото на заболяването.
7. Оформиха се следните рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечение с БА: ранна възраст на дебют на заболяването, женски пол, лечение с Етанерцепт.
8. Изследваната честота на образуване на антитела показва 12% позитивни проби за антилекарствени антитела срещу Адалimumаб, сравнима с докладваните от други автори.
9. Терапията на българските пациенти с ЮИА отговаря на клиничните практики, използвани от международни екипи, с изключение на по-честото използване на системни глюкокортикостероиди при нашите пациенти. Благодарение на биологичната терапия се отчита значително намаление на употребата им при проследяване.

7. ПРЕПОРЪКИ

1. По-ранно започване на биологичен препарат, особено при наличие на рискови фактори за по-тежко протичане на заболяването - ранна възраст на дебют на заболяването, засягане на гривнена става.
2. При неуспех от лечението с първи биологичен препарат при деца от женски пол, с полиартрит, малка възраст на начало на заболяването, по-голям брой засегнати стави се препоръчва по-ранна смяна на медикамента.
3. Препоръчителна продължителност на терапията с биологичен препарат е 3 години.
4. Препоръчва се по-дълъг срок на лечение при деца с повишен риск от рецидив: такива с ранна възраст на дебют на заболяването и късно начало на биологично лечение, женски пол и провеждащи лечение с Етанерцепт.
5. Редуциране на употребата на системни глюкокортикостероиди.
6. Изследване на антилекарствени антитела срещу Адалимумаб при недостатъчен отговор или поява на нежелани събития.

8. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се провежда проучване на ефективността на биологичната терапия при деца с ювенилен идиопатичен артрит.
2. Проведено е изследване на група пациенти за наличие на антилекарствени антитела, свързани с имуногенността при лечение с Адалимумаб.
3. Анализирани са причините за смяна на биологичен препарат и факторите, влияещи върху избора на биологичен медикамент.
4. Изработена е препоръка за продължителност на биологична терапия.
5. Оформя се препоръка към НЗОК за осигуряване на възможност за по-ранно започване на биологично лечение (преди 6 месеца) при деца с ЮИА. Тази препоръка е наложителна, поради факта, че лечението се реимбурсира от НЗОК.

9. ПУБЛИКАЦИИ

1. Катя Темелкова - Терапевтичната стратегия при деца с Ювенилен идиопатичен артрит – GP news, брой 9/2022, 8-11
2. Катя Темелкова, Маргарита Ганева, Теодор Василев и колектив - Адалимумаб в лечението на Ювенилен идиопатичен артрит - ефективност и имуногенност - Сп.Педиатрия. бр.4 /2022, 2-5
3. Albena Telcharova-Mihaylovska, Irina Nikolova, Rumen Marinov, Stefan Stefanov, Maria Gaidarova, Margarita Ganeva & Katya Temelkova (2017) Kawasaki disease – experience of Pediatric University Hospital, Sofia, Bulgaria, 1993–2014. Part I: clinical manifestations, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 31:4, 800-806
4. Albena Telcharova-Mihaylovska, Irina Nikolova, Rumen Marinov, Stefan Stefanov, Maria Gaidarova, Margarita Ganeva & Katya Temelkova (2017) Kawasaki disease – experience of Pediatric University Hospital, Sofia, Bulgaria, 1993–2014. Part II: cardiovascular manifestations and treatment, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 31:5, 974-978
5. K. Temelkova, M. Ganeva, A. Telcharova et al. A single center experience in biological therapy for juvenile idiopathic arthritis in Bulgaria. Pediatric Rheumatology 2022, 20(Suppl 2): P242