

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ**

Д-Р ЮЛИЯ РУМЕНОВА БАЗДАРСКА

**ИНОВАЦИИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА УСПЕХИТЕ В
ЛЕЧЕНИЕТО НА ДЕЦА И ЮНОШИ С ДИАБЕТ**

АВТОРЕФЕРАТ
на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност:
„Педиатрия“

Научен ръководител:
Проф. д-р Виолета Михова Йотова, дмн

Варна, 2020

Дисертационният труд е написан на 195 стандартни страници и е онагледен с 21 таблици и 40 фигури. Библиографската справка съдържа 291 заглавия, от които 8 на кирилица и 283 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към катедра по педиатрия, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Научно жури-външни членове:

Проф. д-р Цветалина Танкова, дмн, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев”, гр. София

Проф. д-р Михаил Боянов, дмн, УМБАЛ „Александровска”, гр. София

Доц. д-р Чайка Петрова, дм, УМБАЛ „Георги Странски”, гр. Плевен

Научно жури-вътрешни членове:

Проф. д-р Виолета Йотова, дмн, УМБАЛ „Света Марина”, гр. Варна

Доц. д-р Мила Бояджиева, дм, УМБАЛ „Света Марина”, гр. Варна

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 29.05.2020 г. от часа в на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов”, Варна, ул. „Марин Дривнов” 55 и на интернет страницата на Университета (mu-varna.bg)

СЪДЪРЖАНИЕ:

ЧАСТ I.

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
2. Предпоставки	9

ЧАСТ II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. ЦЕЛ	10
2. ЗАДАЧИ.....	10

ЧАСТ III. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ:

1. Участници и методи.....	11
2. Методи за медико-статистическа обработка на данните	26
3. Резултати	28

ИЗВОДИ	66
--------------	----

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	68
--------------------------------------	----

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
------------------	----

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ/СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ

ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	72
------------------------------------	----

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ (в азбучен ред):

АН – Артериално налягане

ГВ (КГВ) – кръвно-глюкозната вариабилност

ЗД – захарен диабет

ИТМ (ВМІ) – индекс на телесна маса

КГ – кръвна глюкоза

КО – коремна обиколка

МДИ – множествени дневни инсулинови инжекции

НГМ – непрекъснат глюкозен мониторинг, CGM, сензор

НЗОК – Национална Здравноосигурителна Каса

НПИИ (ИПТ,CSII) – непрекъснатата подкожна инсулинова инфузия (инсулинова помпена терапия, continuous subcutaneous insulin infusion)

НТ – наднормено тегло

СУИПТ – сензор-усилена помпена терапия

Т1ЗД – тип 1 захарен диабет

ТХ – тежка хипогликемия

Anti-GAD65 – Glutamic Acid Decarboxylase antibodies (анитела с/у глутамат декарбоксилаза)

CGM - continuous glucose monitoring (непрекъснато глюкозно мониториране)

CV% – coefficient of variation (коефициент на вариация)

DALYs – disability-adjusted life years (години прекарани в увреждане или години загубени поради преждевременна смърт)

DCCT – diabetes Control and Complications Trial (Проучване за диабетен контрол и усложнения)

DIY's – “do it yourself” closed-loops, „направи си сам” затворена система

eHbA1c – estimated HbA1c (изчислен гликиран хемоглобин)

Fiasp – rapid acting insulin aspart (бърз аспарт)

GLA 300 – гларжин 300

HbA1c – гликиран хемоглобин

HLA - human leukocyte antigen (човешки левкоцитен антиген система)

IA2 – islet protein tyrosine phosphatase antibodies (антитела с/у тирозин фосфатаза)

IAA - insulin Autoantibodies (инсулинови антитела)

IAsp – insulin aspart (инсулин аспарт)

IDF – International Diabetes Federation (Международна диабетна асоциация)

ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
(Международно дружество за детски и юношески диабет)

MARD – mean absolute relative difference (средна абсолютна грешка)

MDLAP – MD logic artificial pancreas („изкуствен” панкреас с
многовариационен алгоритъм)

QoLs – quality of life score (оценка за качество на живот)

rt-CGM – real time continuous glucose monitoring (глюкозен мониториране в
реално време)

TIR – Time in range (време в обхват)

ZnT8 – zinc transporter 8 antibodies (антитела с/у цинковия транспортер)

1. Въведение.

По данни на International Diabetes Federation от 2019г. в света живеят 463 млн. души с диабет. Прогнозите са до 2045г. броят заболелите да бъде около 700 млн., което означава нарастване на честота с 51%. Т1ЗД е все още е най-честата форма на диабет в детска и юношеска възраст. Към 2019г. броят на деца, юноши и млади хора до 20 г.в с тип 1 ЗД в световен мащаб е 1,1 млн. Представлява 5-10% от диабета в света и над 90% от диабета във възрастта до 20 год. (Mayer-Davis et al., NJEM, 2017) По данни на същият литературен източник тенденцията за нарастване на честотата на тип 1 ЗД се задържа в световен мащаб, като следва тренд около 3% увеличение годишно, като тенденцията е най-изразена в предучилищната възраст (до 5 год. възраст), където увеличението достига до 5,4%. Заболяемостта на тип 1 ЗД сред деца и юноши за България в периода 1973-1997 в Североизточния регион (Варна, Бургас, Русе) е 6,44/100 000. (Tzaneva et al, J Ednocinol Metab, 1998), докато в западаната част на страната за същия период е 9,82/100 000. (Савова et al., Ендокринология, 1998). За последните две десетилетия не са публикувани данни, като се предполага, че трендът от предходните години се запазва, като се увеличава относителният дял на по-малките деца (клинично наблюдение).

По дефиниция тип 1 ЗД е полиетиологично заболяване, при което влияние имат генетични фактори, фактори от околната среда и фактори, свързани с имунната система на индивида. Той се предизвиква от хронична имуно-медирана деструкция на бета-клетките на панкреаса, която води до частичен, а в повечето случаи и до абсолютен инсулинов дефицит. Все още не са напълно изяснени механизмите на „отключване” (старт) на автоимунния процес. Известно е, че индивиди с определен HLA хаплотип имат 30-50% по-голям риск от отключване на тип 1 ЗД. (Erlich et al, Diabetes. 2008) В същото време е доказано, че индивиди с роднина от първа линия с тип 1 ЗД имат 15 пъти по-висок риск от развитие на заболяването. (Gillespie, Diabetes, 2014) Смята се, че редица фактори от околната среда (инфекциозни, химически и/или хранителни) могат да отключат някъде назад във времето автоимунния процес. В последните години са проведени редица проучвания, които имат за цел да проучат взаимодействието гени-среда, като две от тях отхвърлят следните тригери: ранното въвеждане на глютен сред кърмачета (BABYDIET, TEDDY) и чревната микробиома. Откриването на точните механизми, както и евентуални екзо- или ендогенни пускови фактори, е обект на протичащи и продължаващи научни изследвания.

Хроничният ход на заболяването, липсата на дефинитивно излекуване към момента, неясните етиологични причини, които по себе си водят до психо-емоционални и социално-икономически последици, го превръщат в предизвикателство за съвременната диабетология. Лечението на диабета в детска възраст е комплексно, включващо специализиран екип от детски диабетолог, диабетна сестра, добре обучено и мотивирано семейство, психолог и диетолог. Целта на този системен подход е да постигне добър метаболитен контрол, избягване на ранни и отлагане на късните усложнения, както и да осигури подобряване на качество на живот на пациента и неговото семейство. Подходът към всеки пациент трябва е индивидуален, за да се достигне максимално възможната степен на успех в лечението.

Стремежът на пациентите, семействата и лекарите към осигуряване на оптимален контрол и нормална среда на живот, доближаващ се до този хората без заболяване, са основните цели при лечението на Т1ЗД. Всички гореизброени факти са движещата сила за бързия прогрес в областта на инсулинолечението и скоростното навлизане на новите технологии (помпи, сензори, „изкуствен панкреас“). На фона на новите възможности за оптимизиране на метаболитния контрол, основа в лечението на тип 1 ЗД остава индивидуализираната инсулиновата терапия, която е златен стандарт на лечение още при поставяне на диагнозата. Според последни консенсусни становища (Danne et al., *Pediatr Diabetes*. 2018), първи избор на лечение в педиатричната популация е интензифицираният инсулинов режим. Той може да бъде осигурен чрез множествени инсулинови инжекции с писалки (МДИ) или с инсулинова помпена терапия (ИПТ) на база индивидуалните ежедневни нужди на пациента.

Новите технически средства (помпи, сензори, затоврени системи) имат доказани предимства в подобрението на метаболитния контрол, като спомагат за оптимизиране на инсулиновата терапия, увеличаване на времето в нормогликемия, намаляване на епизодите на остри усложнения (тежка хипогликемия, ДКА) и на кръвно-глюкозната вариабилност. (Floyd et al, *J Diabetes Sci Technol*, 2012) Поради все по-нарастващата честота на употреба и усъвършенстване на системите за НГМ, редица проучвания в последните няколко години оценяват техните предимства в психосоциален аспект при пациентите, семействата и отглеждащите ги. Всички тези ползи за пациентите с диабет са основа в създаването на международен

консенсус за наблюдение за непрекъснато глюкозно мониториране, който включва 14 нови показателя за оценка на гликемичния контрол. (Danne et al., Diabetes Care, 2017) С придобиването на все повече опит за работа със системите за НГМ през 2019г. бяха публикувани световните критерии за оптимален метаболитен контрол за Т1ЗД, Т2ЗД и бременни жени. (Battelino et al., Diabetes Care, 2019)

Благодарение на подобряващия се метаболитният контрол на пациентите с диабет, който е основен фактор влияещ на качество на живот (QoLs), се наблюдава увеличаваща се значимост на неговата оценка. В последните години QoLs се възприема като оценка на профилактиката и лечебния процес. Значим прогрес в тази сфера е създаването на унифицирани въпросници за пациенти с диабет (KIDSCREEN, DISABKID). В психологически аспект удовлетворението на пациентите, използващи сензори, е свързано със значимо намаляване на стреса, на страха от хипогликемии и с подобрен живот. (Polonsky et al, Diabetes care, 2017) В съвременната литература оценка за тези промени в мениджмънта на детския диабет се прави, чрез отчитане на качеството на живот, което не е правено до момента у нас.

В редица изследвания относно показателя цена-ефективност, приложението на НГМ е доказано икономически изгодно при пациентите с незадоволителен контрол на диабета и висок риск и/или преживени тежки хипогликемии. (Roze et al, J Med Econ, 2016) В тази област има публикувани данни за икономическа полза от помпената терапия. (Petkova et al., BMC Pediatrics, 2013)

Новите технологични възможности за осигуряване на оптимален контрол на пациенти с тип 1 ЗД активно навлизат в България в последното десетилетие (инсулиновите помпи от 2006/2007г.; системите за НГМ от 2013г.). От 2016г. НЗОК реимбурсира напълно разходите за НПИИ, а от 2017 г. частично покрива разходите за един вид сензор. Все още липсва регистрация на повечето сензорните устройства за реален глюкозен мониторинг, въпреки нарастващата им употреба сред пациентите с тип 1 ЗД. (SWEET benchamarking report, 2019) Това от своя страна обуславя необходимостта от нов подход при оценката на тези пациенти, по-добра квалификация на лекуващите ги диabetолози в областта на новите технологии и провеждането на национални проучвания с цел доказване на ефективността им в лечението на диабета сред българската популация. Необходими са базови данни за пенетрацията и успехите при употребата

им у нас, каквито липсват до момента, за да може да се сравняват бъдещите резултати и да се отчитат постиженията, свързани с усъвършенстването им.

2. Предпоставки за предстоящия дисертационен труд.

Въз основа на проведеня литературен обзор и натрупаните съвременни познания в областта на новите технологии и тяхното значение за подобряване контрола на диабета в детско-юношеска възраст, бяха формулирани следните предпоставки за планиране и осъществяване на настоящия дисертационен труд:

- Нарастваща честота на Т1ЗД, особено в най-малката възрастова група (0 до 5 г.).
- Невъзможност за излекуването на тип 1 ЗД към момента, но на фона на редица иновации (инсулинови помпи и сензори), водещи до:
 - ✓ Оптимизиране на инсулиновата терапия;
 - ✓ Овладяване на кръвно-глюкозната вариабилност;
 - ✓ Подобряване на метаболитния контрол;
 - ✓ Намаляване на броя епизоди и времето, прекарано в остри животозастрашаващи усложнения (хипогликемия и ДКА);
 - ✓ Отлагане във времето на хроничните усложнения (ретинопатия, нефропатия, сърдечно-съдови инциденти и др.);
 - ✓ Подобряване на качеството на живот на пациентите и техните семейства.
- Ограничени данни за новите показатели на наблюдение (време, прекарано в нормогликемия, в хипогликемия и др.), а в страната липсващи понастоящем подобни публикувани данни при деца и юноши с тип 1 захарен диабет
- Ограничени до липсващи в страната данни за ефективността на дистанционното наблюдение на пациентите при употреба на иновативни технологии.
- Ограничени до липсващи данни в страната за ефективността на системите за НГМ върху подобрението на метаболитния контрол.
- Липса на данни за страната за качеството на живот на децата и юношите с тип 1 диабет и техните семейства като цяло, и в частност при използване на иновативни терапевтични възможности.

ЧАСТ II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. ЦЕЛ:

Да се тестват в реална обстановка условията и приложението на новите технологии при лечение на диабет и в частност, на постоянното глюкозно мониториране (CGM, НГМ), както и отражението на редовната му употреба върху метаболитния контрол и качество на живот.

2. ЗАДАЧИ:

1. Да се проучат грижите за деца с диабет в детските градини.
2. Да се оцени първоначалният ефект от прилагането на инсулиновата помпена терапия в Детския диабетен център във Варна при липса на реимбурсация в страната.
3. Да се проучи разпространението на употреба на новите технологии (сензори и помпи) в страната в динамика.
4. Да се оцени метаболитния контрол преди и след въвеждането на CGM, както и отражението в/у метаболитния контрол на редовната и правилна употреба на CGM.
5. Да се оценят епизодите на хипогликемии, времето, прекарано с КГ<3,9 ммол/л и времето, прекарано с КГ>14 ммол/л, както и риска от тежки хипогликемии/ДКА при пациентите на иновативна терапия.
6. Да се тества в реални условия значението на новите технологични показатели за метаболитен контрол при пациентите, използващи редовно сензори и да се оцени прилжимостта им за подобряване на контрола на децата и юношите с диабет. Да се изведат предложения за подобряване на диспансерното наблюдение при тези пациенти.
7. Да се провери употребата и ползите от затворените системи “Do-it-yourself”, набиращи популярност сред педиатричните пациенти на иновативно лечение.
8. Да се оцени качеството на живот и удовлетвореността от терапията във връзка с новите технологии.

ЧАСТ III. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.

1. Участници и методи.

Всички проучвания са проведени на база Първа детска клиника с ДООИЛ на УМБАЛ „Света Марина” – Варна със създадения към нея Център за иновативна терапия и авангардни технологии при диабет (ЦИТАТ-Д) и Катедрата по педиатрия към МУ-Варна.

В края на месец ноември 2015 г. бе открит първият в България **Център по иновативни терапии и авангардни технологии при диабет (ЦИТАТ-Д)**, който е разположен на територията на УМБАЛ „Света Марина” и има следните основни цели:

1. Интернет-базирано проследяване на пациенти с инсулинови помпи и сензори; дистанционна обработка и разчитане на свалената от помпата информация от пациента за определен период, чрез съответния софтуеър.
2. Поставяне на сензори за постоянен глюкозен мониторинг и инсулинови помпи. Периодично поставяне и отчитане на резултати от професионален сензор.
3. Обучение за технически характеристики на инсулиновите помпите и тяхното обслужване (смяна на сет, резервоар и др.).
4. Изготвяне на индивидуален план за подаване на инсулинови дози спрямо нуждите на пациента, съобразени с възрастта, начина му на живот и предходния контрол на диабета.
5. Обучение за хранене, физическа активност и поведение при различни житейски ситуации (болни дни, пътувания, посещение на детска градина и др.).
6. Редовен Internet базиран контакт (CareLink, e-mail, доклади от сензори и др.) Ежедневен контакт с новите пациенти до постигане на добра степен на обучение (максимум до 3 месеца). След това, два пъти месечно се осъществява връзка по определен индивидуален за всеки пациент график на citat.d@gmail.com
7. Поддържане на Регистър на пациентите на помпена терапия с ежегоден одит, с основна цел оценка на постиганите резултати и

предприемане на мерки за тяхното подобрене. Участие и обмен на данни с европейската мрежа SWEET- <http://www.sweet-project.eu>

8. Организиране и подпомагане на кампании за популяризиране на новите технологии и подпомагане на нуждаещи се пациенти.
9. Подобряване на метаболитния контрол с допълнително осигуряване 2 пъти годишно изследване на HbA1c в стандартизирана лаборатория, редуциране на острите (хипогликемии и ДКА) усложнения.
10. Оказване на методична помощ от диспансеризиращи лекари диабетолози по отношение на помпената терапия.
11. Изискване за минимално два физически („на място“) прегледа годишно.
12. Профилактика и превенция на хроничните усложнения при T13Д.
13. Участие в неформални срещи за обсъждане на новости/проблеми в пациентите и техните семейства.

Екипът на ЦИТАТ-Д се състои от 5-ма детски ендокринолози, 3-ма специалисти и 2 медицински сестри, които обслужват пациентите в рамките на работния ден през седмицата. След работно време и в почивните дни пациентите и семействата им се консултират чрез e-mail контакт, а при спешни случаи на 24-часовия телефон на Клиниката. Всички специалисти от Клиниката работят към ЦИТАТ-Д, както и в единен кабинет от доболничната помощ в ДКЦ „Св. Марина“ и поддържат обща диспансерна документация и диабетен екип. Към него на функционален принцип работят психолог, социален работник и координатор към Комисия за наблюдение на децата с диабет по програма „Детско и майчино здравеопазване“ на МЗ. Всички тези дейности често се обединяват под името „Детски диабетен център“. Същият е сертифициран като референтен център (Center of Reference) от мрежата SWEET през 2018 г. За осигуряване на последователност в изложението, ЦИТАТ-Д, Клиника, ДКЦ и Детски диабетен център ще се употребяват като синоними.

Всички изследвания в настоящата работа са извършени в периода 2015-2019 год.

Научната разработка включва пет подпроучвания, представени за яснота по-долу като участници и методи поотделно.

III.1.A. Грижата за децата с тип 1 захарен диабет в детските градини според родителската гледна точка

С цел оценка на грижите за деца с диабет в детските градини според родителите, на територията на гр. Варна през 2016 г., бе проведено пилотно проучване. Поканени за участие бяха всички семейства с дете/деца, диагностицирано/ни с тип 1 ЗД под 7 год. възраст, които все още към момента на изследването посещават детска градина/ясла. Проведено бе структурирано интервю с родител на участниците на база специално разработен собствен въпросник. Проучването беше анонимно и доброволно. Една част от въпросите бяха свързани с участието на персонала в детските заведения в основните и задължителни грижи за дете с диабет, а именно измерване на КГ, поставяне на инсулин и информираност по проблема, както и с отношението към детето с диабет. Другата част на анкетата бе свързана с препоръките на родителите за справяне с настоящите проблеми.

III.1Б. Начални резултати от прилагане на инсулинова помпена терапия в Детския диабетен център във Варна при пълна липса на реимбурсация в страната.

През 2015 г. се проведе пилотно изследване на територията на ЦИТАТ-Д и ДКЦ „Света Марина“-Варна с цел да се представят първоначалните резултати от провеждането на ИПТ при пълна липса на реимбурсация сред деца и юноши с тип 1 ЗД. Проучването продължи 18 месеца, като бяха наблюдавани всички пациенти на ИПТ, чиито родителите дадоха съгласие за участие. Оценяването на ефекта от прилагането на ИПТ се проведе, чрез измерване на гликирания хемоглобин (HbA1c) преди започване на лечението и в края на периода на проследяване (м. май 2015г.)

При част от пациентите изходните данни за инсулинови дози и HbA1c са взети от личните досиета на участниците при лекуващите детски ендокринолози от горепосочените места. При останалите данните бяха събрани на място при включването в проучването от главния изследовател. По протокола на изследването на всеки участник се проведе ауксологично измерване, физикален преглед с прилагане на стандартни процедури и медицински инструментариум. Ръстът и теглото бяха измерени с точност

до 1 mm и 0,1 kg респективно, като децата задължително бяха без обувки и връхни дрехи. Използва се стандартен за научни антропометрични изследвания инструментариум – теглилка SECA и стационарен метър HARPENDEN, след съответна калибрация.

Създаден е електронен адрес, на който е предлагана помощ в реално време на всеки участник. Като резултат е отчетена честотата на контакт с лекуващия екип като брой контакти/месец:

- над 5 пъти месечно – често контактуващи;
- под 5 пъти месечно – рядко контактуващи.

Данните за метаболитен контрол са анализирани според интензивността на контактите с лекуващия екип.

Кръвните проби за гликиран хемоглобин в началото и края на проучването са изследвани в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ «Света Марина», гр. Варна и ДКЦ към болничното заведение по референтен имунотурбидиметричен инхибиращ метод. За периода на проучването лабораторията участва в национален и международен (Instand) лабораторен контрол. В рамките на ЦИТАТ-Д, целевата стойност за HbA1c за този период е $<7,5\%$ (*Rewers et al, Pediatr. Diabetes, 2014*), което се вписва като цел на метаболитния контрол във всички документи на пациентите (епикризи, амбулаторни листи, досиета и др.)

III.1.B. Употребата на непрекъснат глюкозен мониторинг при липса на реимбурсация в страната – динамично проследяване в рамките на 2016-2018 год.

Постигането на оптимален метаболитен контрол е основна цел за пациентите с диабет, но постигането му е особено трудно при децата с Т1ЗД. Световната тенденция за нарастваща честота на употреба на системите на НГМ като средство за подобряване на метаболитния контрол, липсата на реимбурсация в България и недостатъчното публикувани данни по темата в страната, бяха основните мотиви за провеждане на двете национални анкетни проучвания. Те имаха за цел да оценят честотата на използване на глюкозните сензори сред децата с Т1ЗД в динамика. Резултатите от изследванията бяха предоставени в подкрепа дейността на Националния консултант по детска ендокринология, на Националната здравна каса и неправителствени организации, както и за осигуряване на данни при вземане на решения отн. регистриране и финансиране на сензорите от властите в здравеопазването.

В първият етап, обхващащ 2016/2017г., в изследването бяха поканени да участват всички диабетни клиники в страната, всички болнични структури и амбулаторни практики, занимаващи се с диспансеризация и осигуряване на контрола на деца и юноши с диабет. Участие взеха пет амбулаторни практики от различни области в страната: Варна, Добрич, Плевен, София и Стара Загора. На всеки от детските ендокринолози бе предоставен специално разработен анкетен въпросник от екипа на ЦИТАТ-Д. Въпросникът бе структуриран в няколко части:

- демографски показатели;
- данни, свързани с диабета – давност, вид на инсулиновата терапия, метаболитен контрол, начин на мониториране на кръвната глюкоза и кетоните;
- отношение към настоящото лечение;
- мотивация за ползване на сензори при липса на реимбурсация и др.

На всички диспансерни пациенти от 0 до 18 год. в-ст в посочените практики бе предложено участие в изследването, което е доброволно и анонимно. На участниците бе предоставяна възможност за избор при начина на попълване на въпросника – хартиен или on-line вариант, и мястото на попълване – в дома или в практиката/клиниката. Попълнените анкети бяха събирани до декември 2016г. Обработката на данните бе извършена през януари 2017г.

Във втория етап на проучването през 2017/2018г. отново бяха поканени детските диабетни клиники и практики в страната. В този етап взеха участие 8 амбулаторни практики от следните региони: Варна, Плевен, София, Стара Загора, Пловдив, Добрич, Бургас. От всяка област участва по една клиника, с изключение на София, от където са две. На детските ендокринолози бе предоставен леко модифициран въпросник спрямо основния от 2016/2017г. Промяната беше съобразена с:

- необходимостта от осигуряване и подобряване на грижите за пациентите в психологичен аспект;
- профилактика и редуциране на броя на острите усложнения при диабет;
- провеждане на оценка за основните източници на информация във връзка с новите технологии за семействата и пациентите.

Към новия вариант на въпросника бяха добавени въпроси, които засягат различни основни аспекти, осигуряващи съвременни и адекватни

грижи на пациенти с тип 1 диабет, като напр. снабдеността с глюкагон за приложение при тежки хипогликемии, наличие на психологична подкрепа и източници на информация за новите технологии при лечението на диабет. Правилата на предоставяне, попълване, събиране и обработка са еднакви с горепосочените от 2016/2017г.

Ш.1.Г. *Научен проект с грант от Фонд „Наука” на МУ-Варна No 16026/2016г.: „Съвременни технологии при глюкозния мониторинг на деца и юноши с диабет тип 1 – предимства“*

В рамките на посочения проект бяха включени 48 случайно подбрани деца и юноши с тип 1 захарен диабет, отговарящи на следните **включващи критерии:**

- Тип 1 ЗД с давност повече от 6 месеца;
- Възраст от 0-18 год.;
- Инсулинова помпена терапия или аналогова инсулинова терапия с писалки от минимум 6 месеца;
- Предходна постоянна или интермитентна употреба на сензори мин. в рамките на 6 месеца преди проучването;
- Употреба на сензор минимум през 70% от времето (10 от 14 дни) при провеждане на проучването;
- Без рестрикция отн. нивото на гликиран хемоглобин при включване;
- Способност и готовност за смяна на сет и сензор според съответните технически изисквания;
- Липса на постоянна връзка (≥ 1 х месечно) с детски ендокринолог/лекуващия екип преди включване в проучването;
- Подписано информирано съгласие за участие в проучването.

Изключващи критерии:

- Участие в друго проучване през последните 3 месеца;
- Наличие или основателно клинично съмнение за друга форма на диабет, различна от тип 1 захарен диабет;

- Тежко заболяване, непозволяващо участие в проучването или неконтролирано съпътстващо заболяване (напр. целиакия);
- Техническа неспособност на родителите да използват сензор правилно;
- Липса на подписано информирано съгласие и съобразяване с протокола на проучването.

За намаляване на риска за участниците по време на проучването бяха взети следните мерки:

1. Кръвните проби за гликиран хемоглобин, които бяха двукратно вземани, са в рамките на годишното изследване на показателя, при стриктно спазване на изискванията за антисептика и чрез еднократни спринцовки и игли.
2. Поставяне на сензор в подкожната мастна тъкан чрез еднократно убождане на 7 или 14 дни според вида на използвания сензор. При поставянето на устройството се използва 5 mm игличка, подобна на тези при инсулиновите писалки. При децата с атопия бяха поставяни хипоалергични лепенки. Не са наблюдавани кожни реакции към лепенката на сензора за периода на проучването.
3. Личните данни на пациента се вписваха в досието му и анкетите. До тях имаха достъп само изследователите. Всеки пациент получи идентификационен номер, позволяващ статистическа обработка. Водещият изследовател информира пациентите за резултатите от проведените изследвания.
4. Цялата информация се съхранява в архива на Катедра „Педиатрия“ - МУ-Варна за срок от 5 години. Информацията се съхранява на електронен носител и на хартиен носител във заключен шкаф, до който достъп има само водещият изследовател.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицинския университет – Варна с протокол 61/30.03.2017г. Всички участници са включени в изследването след запознаване на родителите и пациентите с целите и очакваните резултати и при наличие на подписано Информирано съгласие. Участието на родителите, както и това на тяхното дете/деца, бе напълно доброволно. Беше дадена възможност да се оттеглят от проучването по всяко време,

без да дават обяснение за това и без това да води до някакви последствия за тях.

След проведен конкурс проучването получи институционално финансиране от Фонд „Наука” към Медицински университет «Проф. Д-р Параскев Стоянов» - Варна, по съвместен научен проект 2016-2019г. на Катедрата по педиатрия, МУ-Варна и УМБАЛ «Света Марина» - Варна (грант No 16026/2016 г.).

Проучването се проведе в базата на Първа детска клиника с ДОИЛ и ЦИТАТ-Д в УМБАЛ „Света Марина”- Варна. След предоставяне на информация за проучването и подписване на информираното съгласие, родителите преминаха техническо обучение за употреба на сензорните устройства. Целите на поставянето на системите за непрекъснат глюкозен мониторинг (НГМ, CGM, continuous glucose monitoring) в рамките на проучването бяха подробно обяснени на родителите и на участниците над 6 год. възраст. По-долу целите на проучването са посочени по начина на представяне пред участниците:

- Да се определят ефектите при непрекъснатата им употреба върху метаболитния контрол при деца и юноши с тип 1 ЗД;
- Да се измери времето, прекарано в таргет;
- Да се измери времето, прекарано в хипогликемия;
- Да се измери времето, прекарано в хипергликемия и някои др. показатели;
- Да се създаде собствен подход към проследяване и осигуряване на добър метаболитен контрол при употреба на иновативни средства.

Дадени бяха инструкции за продължителността на употреба на сензорите преди определените визити (0-3-6 мес.), а именно **минимално време на носене >70%** (поне 10 от 14 дни, или 5 от 7 дни – според вида на използвания сензор). При появата на технически проблем родителите бяха инструктирани да се свържат с екипа по проучването. Дадени бяха препоръки за местата на поставяне на сензорите според спецификацията на производителя. Данните от сензорните устройства бяха сваляни, чрез съответните програми и запазвани в електронен (.csv и .pdf) и/или хартиен вариант.

В проучването бяха използвани три вида сензори според производителя.

□ Enlite® Sensor (Medtronic). Използва се 7 дни, като е необходима е двукратна калибрация на сензора на ден чрез измерване на КГ с глюкомер. Тази система за НГМ се свързва с инсулинови помпи Medtronic Veo, като има възможности за нагласяне на различни аларми (при хипогликемия, хипегликемия и др.). Предимството на тази комуникация е функцията „low glucose suspend”, т.е. при достигане на таргетата за ниска КГ помпата алармира и спира подаването инсулин. Данните се свалят, чрез софтуер Carelink, за максимален период назад от 3 месеца.

□ Dexcom CGM system (G4/5/6). По-старите варианти G4/5 изискват калибрация (измерване на КГ от периферна кръв с глюкомер и въвеждане на данните в софтуеъра на сензора) и са с живот 7 дни. Dexcom G6 представлява първата „real-time CGM” система (система за субкутанно постоянно глюкозно мониториране на глюкоза в реално време), която не изисква калибрация и е одобрена от FDA. Животът на сензора е удължен до 10 дни. Данните за нивата на КГ се изпращат в реално време на онлайн платформа и/или приложение на смартфон, където дистанционно детето може да бъде наблюдавано от максимум 5 електронни профила. Данните се обработват и обобщават, чрез софтуер Dexcom Clarity според настройките за референтни граници на КГ и могат да се свалят за период от 12 месеца назад.

□ Libre 1.0 (Flash glucose monitoring system, Abbot). Сензорът се носи 14 дни, без да изисква калибриране. Системата показва моментната КГ и тенденцията при сканиране на сензора с четец. Максималният период за показване на ретроспективни данни за нивата на КГ, без да е проверявана с четец, е 8 часа. При по-старата версия - Либре 1.0, няма аларми за ниски и високи стойности на КГ на четеца. Данните могат да се сканират и трансферират на смартфон, чрез LibreLinkApp, където вече има възможност за поставяне на аларми. За свалянето на данни от сензора в настоящото проучване бе използван Либре софтуер. Максималният период, за който могат да се свалят ретроспективни данни, е 3 месеца, което отговаря на протокола на проучването.

При обработка на данните в предвид са взети последните 10-14 дни преди деня на визитата. Оценявани в рамките на изследването бяха следните показатели:

- Продължителност на носене на сензора (в %);
- Време, прекарано в таргет (КГ 3,9-10 ммол/л) – TIR (time in range);

- Време, прекарано в хипогликемия (КГ <3,9 ммол/л);
- Време, прекарано в значима хипергликемия (КГ>14,0 ммол/л);
- Коефициент на кръвно-глюкозна вариабилност (CV%, KB). KB се изчислява по формулата $[SD \text{ на КГ } / \text{средна КГ}] \times 100$ и увеличението му над 36% показва повишен риск от хипогликемия;
- Калкулиран от сензорната система гликиран хемоглобин (eHbA1c).

Разширеният международен панел от показатели при постоянна употреба на CGM (време, прекарано с КГ <3,0 ммол/л и КГ между 10-13,9 ммол/л, средна КГ и индекс за глюкозен мениджмънт) не бе възможно да се измери при 50% от пациентите поради техническите специфики на софтуерната програма на флаш сензора FreeStyle Libre, непозволяващ сваляне на данни в страна без официална регистрация на сензора. Не представяме подробно професионалния сензор iPro (Medtronic), който се поставя и отчита от медицински персонал и не дава данни в реално време. Някои от пациентите в националните проучвания за употреба на сензори имат експозиция на iPro.

Задължителна за всички участници е комуникация с главния изследовател освен в рамките на визитите, минимум 1х мес. и при възникнала необходимост, чрез e-mail или телефонен контакт. В началото и в края на проучването всички деца и юноши преминаха през пълен клиничен преглед, като особено внимание се обърна на наличието на клинични данни за остър или обострен хроничен възпалителен процес, белези за разстройства в растежа и развитието.

В деня на физикалните прегледи по протокол участниците идваха в Клиниката сутрин на гладно за прилагане на рутинните процедури: измерване на ръст, тегло, коремна обиколка, артериално налягане, места на приложения на инсулина и определяне на пубертетното развитие (от един и същи изследовател). Ръстът и теглото бяха измервани по стандартния протокол с редовно калибрирания инструментариум на Клиниката.

Коремната обиколка (КО) е измерена с помощта на медицински неразтеглив метър (SECA) по средата на средната аксиларна линия, свързваща 10-то ребро и *crista iliaca ant. sup.* За нормална КО се приема стойност под 90-ти перцентил за пола и възрастта според референтните стойности на Galcheva и сътр. (*Int J Pediatr Obes.* 2009)

Индекс на телесната маса се изчисли по стандартната формула:

$$\text{ИТМ} = \text{телесна маса (kg)}/\text{ръст}^2 (\text{m}^2)$$

Участниците бяха класифицирани чрез използване на стандартните международни референтни стойности на ИТМ за деца в зависимост от пола и възрастта. (*Cole et al, BMJ, 2000*)

Пулсовата честота (уд/мин) и артериалното налягане (систолично и диастолично в mmHg) се измериха двукратно след 10 min покой в седнало положение, съответно на a. radialis и със сфигмоманометър по метода на Korotkoff. Наличието на хипертония бе определено като стойност над 95-ти перцентил според референтните стойности за съответния пол, възраст и ръст. (*Flynn et al, Pediatrics, 2017*)

За изброените антропометрични показатели при статистическия анализ е използвана средната аритметична стойност от двете измервания, с изключение на коремната обиколка (средна стойност от второто и третото от трите измервания) и ИТМ (средна стойност +/-SD).

Пубертетното развитие бе определяно според 5 степенната скала на Tanner от един и същ изследовател (Ю. Б.).

Дневната инсулинова доза (бърз и/или бавен аналог) бе определяна като средна аритметична от свалените доклади на инсулиновите помпи или от дневниците, водени от родителите за последните 10-14 дни преди визитата според вида на терапията на участника (съотв. помпена или с множествени дневни инжекции - МДИ с писалки).

След извършване на клиничния преглед двукратно в рамките на проучването бе вземана венозна кръв на гладно в рамките на диспансерното проследяване на пациентите с тип 1 ЗД. Изследвани бяха показатели за проследяване при деца и юноши с диабет – липиден профил (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, ТГ) двукратно; микроалбуминурия, анти-ТПО и антитъканна трансглутаминаза за изключване на целиаксия – еднократно по време на проучването. Всички проби са взети сутрин на гладно (след 10 ч. хранителна пауза) на първата или последната визита от проследяването. Метаболитните и биохимични параметри бяха изследвани, чрез следните методи:

1. Капилярен кръвно-газов анализ - рН потенциометричен с рН селективен електрод с аналитичен обхват 6,8-7,92, актуални бази (АБ), излишък на бази (ВЕ) – изчислени.

2. Липиден профил:
 - a. Общ холестерол (ОХ) – ензимен метод, с аналитичен обхват 0 – 17,48 mmol/L;
 - b. Триглицериди (ТГ) – ензимен метод, с аналитичен обхват 0 – 6,22 mmol/L;
 - c. HLD-холестерол - ензимен (елиминация/каталаза) метод, с аналитичен обхват 0,1 – 3 mmol/L;
 - d. LDL-холестерол – изчислен по формулата на Фридман.
3. Микроалбуминурия (МАУ) – от средна порция първа сутрешна урина, чрез имунотурбидиметричен метод, с аналитичен обхват 1,55 – 500 mg/l;
4. Щитовидно антитяло (анти-ТПО) – хемилуминисцентен имуноанализ с аналитичен обхват 10 – 1000 IU/ml, като за горна прагова граница се приема 35 IU/ml.
5. Антитела за целиакия (тъканна трансглутаминаза IgA и IgG) – ELISA метод с аналитичен обхват 0 – 200 IU/ml. Праговата стойност, над която резултатът се счита за повишен, е над 10 IU/ml.

Проследяването на гореизброените показатели един път годишно е извършено спрямо международните препоръки. (*Mahmud et al, Pediatr Diabetes, 2018*) Оценяването на някои от получените резултати като патологични е извършено спрямо критериите, публикувани от ISPAD за липиди и МАУ, както следва:

1. Наличие на МАУ - > 30 до 300 mg/g при мъжки пол; > 42 до 300 mg/g при женски пол в сутрешна порция урина.
2. Повишена стойност на LDL-холестерол > 2,6 mmol/l.

За останалите показатели бяха използвани референтите стойности на лабораторията.

От кръвните проби на 0 и 6-ти месец бе изследван показателят **гликиран хемоглобин (HbA1c%)**, чрез референтен имунотурбидиметричен инхибиращ метод в Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Света Марина” – Варна. За периода на изследването лабораторията участва във външен и национален лабораторен контрол, като за HbA1c коефициентът на вариабилност е -6%. Както посочихме по-горе, в рамките на ЦИТАТ-Д до 2018 год. целта за оптимален диабетен контрол е стойност на HbA1c <7,5%. След публикуване на ISPAD консенсусното становище от края на 2018 год., целевата стойност за показателя е снижена до <7,0%, което се припомня при всяка визита на пациентите и рутинно се вписва в цялата

документацията на пациента (досие, епикризи, амбулаторни листи и др.). Освен в проценти, другата официална международна единица за измерване и представяне на HbA1c е *mmol/mol*. Тя е разработена от Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Този метод за измерване на HbA1c е доказано по-специфичен, не измерва някои хемоглобин-глюкозни комплекси, в резултат на което дава между 10% и 40% по-нисък резултат спрямо първия, измерващ се в %. Съществува пряка линейна връзка между двата метода, които се изразяват в следното уравнение (Hoelzel et al, Clin Chem, 2008):

$$\text{HbaA1c (mmol/mol)} = 10,92 \times \text{HbA1c (\%)} - 23,5$$

В настоящата работа гликираният хемоглобин е представен в едната от стандартизираните единици - %, поради рутинната му употреба в този вариант у нас и за по-лесна интерпретация на оценката на метаболитния контрол при пациентите с диабет. Според тази система, гликиран хемоглобин от 7,5% отговаря на 58 mmol/mol, а 7,0% на 53 mmol/mol.

III.1.Д. Връзка между времето в таргет, хипергликемия, предиктивен HbA1c и конвенционално изследвания HbA1c при деца с тип 1 захарен диабет на сензор-усилена помпена терапия.

Нарастващата честота на употреба на системите за непрекъснат глюкозен мониторинг и ограничената информация, получавана от стойността на HbA1c, са предпоставка за въвеждане на нови параметри за оценка на контрола при пациенти в тип 1 захарен диабет.

В това **проспективно подпроучване** в рамките на 6 месеца са включени 31 пациента с тип 1 ЗД, които мониторират КГ абсолютно постоянно с глюкозни сензори. Данните от сензорите, които са сваляни във формат pdf, чрез софтуер на съответните устройства на 0, 3-ти и 6-ти месец и са анализирани във всеки времеви пункт за период от 10-14 дни преди съответната клинична визита. Наблюдаваните параметри са подбрани от международния консенсус за употреба на НГМ (67) и са следните:

- коефициент на вариабилност (CV%),
- eHbA1c,
- време в таргет (TIR),
- време, прекарано в хипогликемия (<3,9 mmol/l),

- сигнификатна хипергликемия ($>14,0$ mmol/l).

Средните дневни дози на инсулина са изчислени на база докладите на инсулиновите помпи или дневниците на пациентите за период от 14 дни преди конкретната визита. Комуникацията на участниците с главния изследовател задължително за всички участници бе в рамките на визитите и минимум 1x мес., както и в предходното проучване, чрез e-mail или телефонен контакт. При необходимост бяха извършвани и допълнителни контакти.

Метаболитният контрол е проследен освен по конвенционалния метод чрез кръвна проба за гликиран хемоглобин изработен по описания референтен метод в началото и края на изследването, и чрез калкулирания eHbA1c на база средна стойност на интерстициална КГ, изчислен от сензорните устройства на 3-я месец.

III.1.E. „Do-it-yourself” (DIY) затворена система сред деца и юноши, наблюдавани към ЦИТАТ-Д.

В последните 5 години се наблюдава нарастваща честота на употреба на автоматичните системи за подаване на инсулин сред децата и юношите с тип 1 захарен диабет от целия свят. Целта на проследяването за шестмесечен период е да се оценят ефектите DIY системите сред наблюдаваните в ЦИТАТ-Д деца и се сравнят с СУПТ.

“Do-it-yourself (DIY)” системите, използвани от пациентите на Детския диабетен център са **OpenAPS** и **LOOP**. Двете системи са създадени по сходен начин, но използват различни технически средства. Състоят се от помпа, сензор, алгоритъм и трансмитер, които комуникират по между си с цел осигуряване на оптимален контрол. Инсулинът се подава непрекъснато и автоматично на база обобщени данни от CGM-а за предходните дни и моментната КГ. DIY имат възможност да пускат автоматично и т. нар. „микроболуси” при малки хранения, като отменят пускането на болус от човек. Една от най-важните функции е предиктивното спиране на инсулиновия поток при ниска КГ и автоматичното му възстановяване при покачване на КГ. DIY системите не са официално тествани и регистрирани от регулаторните агенции, но използването им сред световната диабетна популация се увеличава, както и съобщенията за тях.

В подпроучването бяха селектирани децата на DIY системи и контролна група на СУПТ. Всички участници бяха включени след

подписано информирано съгласие и бе спазен протокола на основното проучване, който е описан по-горе. Клиничните прегледи, свалянето на данни от DIY и изследването на HbA1c изходно, на 3-ти и 6-ти месец са извършени по гореописаните правила и при спазване на принципа на еднаквост в подхода към всички участници.

III.1.Ж. Сравнителна оценка на качеството на живот на пациентите с тип 1 захарен диабет от 0-18 год. възраст, които мониторираат кръвната глюкоза съответно със сензор и конвенционално с глюкомер.

В края на проучването на участниците от проучване III.1.Г (n=48) и на контролна група от 32 деца с T1ЗД, бяха раздадени въпросници KidScreen за оценка на качеството на живот (QoL). За контролна група бяха поканени 32 семейства с дете/деца с тип 1ЗД, които мониторираат КГ с глюкомер, от които 21 деца и родители попълниха анкетата. В двете изследвани групи бяха оценени: демографските показатели на децата и техните родители и релевантните диабет-асоциирани параметри (давност на диабет, вид на инсулиновата терапия, гликемичен контрол).

Използваните въпросници са специфично разработени за провеждане на количествена оценка на качеството на живот (QoL score, QoLs), вземайки предвид личната оценка на здрави и хронично болни деца и юноши и техните културни особености. В последните 10 години KidScreen все повече се популяризира благодарение на доброто възприемане от детската популация и родителите, наличните преводи на различни езици, създаването на 3 версии, които се състоят от различен брой въпроси (10, 27, 52), както и участие в големи международни проекти със СЗО (Health Behavior in School-Aged Children, Eurobarometer study, The Sparkle study и др.). Не на последно място е от значение наличието на он-лайн версия (KIDS-CAT), като попълването се асистира изцяло от компютър. (*Ravens-Sieberer et al, Qual Life Res, 2013*)

Въпросниците са преведени с разрешение на притежателите на патента (Ravens-Sieberer, U., Gosch, A., Rajmil, L., Erhart, M., Bruil, J., Duer, W., Auquier, P., Power, M., Abel, T., Czemy, L., Mazur, J., Czimbalmos, A., Tountas, Y., Hagquist, C., Kilroe, J. and the European KIDSCREEN Group), макар че все още не са валидирани у нас. Използван бе въпросник KidScreen-27 в две версии: за родители и за деца и млади хора от 8 до 18 години. Участниците имаха възможност да попълнят анкетата на хартиен вариант или он-лайн. Родителите и децата попълниха отделни въпросници,

независимо едни от други. Участниците имаха право да попълнят въпросника на място по време на визитата в Центъра, по време на рутинна диспансерна визита в ДКЦ/Клиника (за контролите) или в дома.

III.2. Методи за медико-статистическа обработка на данните.

Анализът на данните се извърши със статистически пакет SPSS for Windows, ver. 18.0. Всички стойности са представени като средна стойност±стандартно отклонение (SD). За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p \leq 0,05$. При обработка на данните се използваха следните методи на анализ:

1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

2. Метод на статистическо оценяване:

- a. точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци;
- b. интервални оценки: Доверителна вероятност (сигнификантност) – p . При коефициенти $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%);
- c. Интервали на доверителност (CI). Използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реалната точкова стойност в 95% от случаите.

3. Графичен метод – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, кръгови и кръгово-секторни диаграми, стереограми и символни диаграми.

4. Непараметричен анализ – при оценка на категорийните признаци е използван критерий χ^2 (хи-квадрат) по Pearson. За сравненията по пол и възрастови групи се приложиха Mann-Whitney и Kruskal-Wallis непараметрични тестове.

5. Корелационен анализ – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson.

При оценка на някои признаци е използван и парциален множествен корелационен анализ, където при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори, напр. пол, възраст и др.

Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

Оценка на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:

- Ако r е под 0,30 – слаба корелация
- Ако r е между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
- Ако r е между 0,50 и 0,70 – значителна корелация
- Ако r е между 0,70 и 0,90 – силна корелация
- Ако r е над 0,90 – много силна корелация

6. Вариационен анализ - при сравняване на непрекъснати променливи е използван t -критерият на Student-Fisher при независими извадки, като при сравняване на данните на един и същ участник е използван t -тест по двойки. При множествени сравнения на признаци с няколко категории е правена корекция на стойността на p по Bonferroni според броя на сравненията.

7. Дисперсионен анализ – при оценка на резултатите за АН, част от лабораторните изследвания и други континуинни променливи е използван еднофакторен (ANOVA) анализ на вариабилността.

8. Линеен регресионен анализ – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива се приложи многофакторен линеен регресионен анализ. Получените регресионни модели представят зависимата променлива като резултат от различни комбинации от независими или предикторни признаци по формулата:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_nx_n$$

където y – изследвана непрекъсната променлива

β_0 – константа, наречена начална (intercept)

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ - изчислени регресионни коефициенти

x_1, x_2, \dots, x_n – комбинация от независими признаци, чийто ефект се изпитва.

За преценка на точността на избрания модел се използва критерият R^2 и Durbin-Watson тест (наличие на автокорелация в остатъчния

компонент). При наличие на корелация между два признака над 0,80 се приема колinearност между тях и единият от двата се отстранява от модела.

Използван е модел за обратно извеждане на незначимите променливи от регресионното уравнение, след като първоначално са включени всички променливи в регресията.

III.3 РЕЗУЛТАТИ.

В настоящият труд във всички подпроучвания са участвали **общо 550 деца с тип 1 захарен диабет в детска и юношеска възраст.**

1.А. Грижа за децата с тип 1 захарен диабет в детските градини според родителската гледна точка.

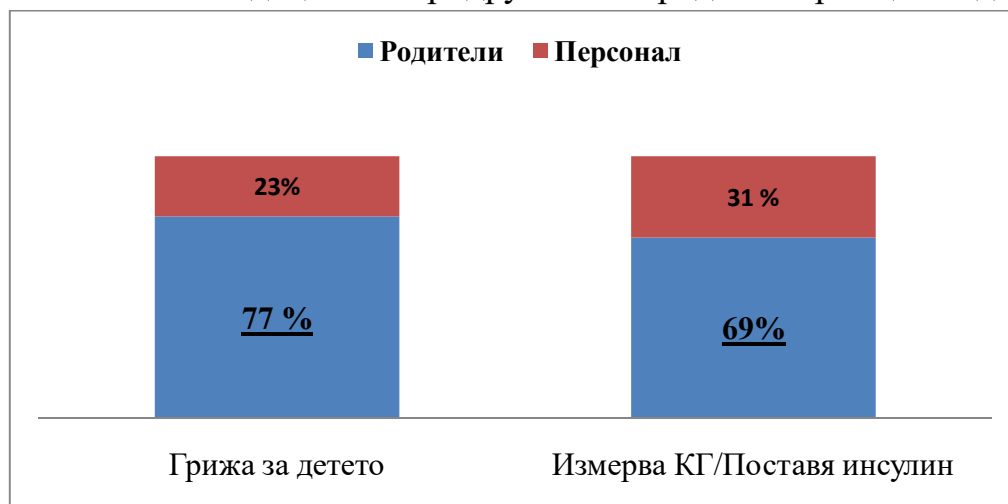
Общо 76,5% от поканените семейства с дете/деца с тип 1 ЗД, които посещават детска градина в периода на проучването, приеха да участват в това подпроучване. Въпросникът бе попълнен от 13 родители, предимно майки (n=12) на средна възраст 36,3±1,5 год., от които 84,6% (n=11) имат висше образование. Средната възраст на децата с Т1ЗД е **5,75±1,5** год., а средната давност на диабета е **2,52±1,9** год. При всички участници ИТМ (kg/m²) е нормален за съответната възраст и пол. Всички деца провеждат инсулинова аналогова терапия, като **53,8%** (n=7) от тях я прилагат чрез помпена терапия. Средният гликиран хемоглобин е **7,55%±0,74%**, който се доближава да оптималната цел (<7,5%) според международните препоръки за този период. Над половината (60%) от участниците покриват целта и нито един от тях не е с гликиран хемоглобин над 9%.

Почти половина от семействата (46%) още при диагнозата са получили предложение детето да бъде преместено в друга детска градина поради невъзможност при обгрижването на дете с диабет. Този резултат не зависи от това дали детето е посещавало градината и преди диагнозата на диабета, или се представя след неговия дебют.

На **фиг. 1** са представени дейностите и грижите, които родителите и персоналът извършват в ежедневието за детето с диабет. Почти всички родители (77%) определят грижите в детските градини за децата с тип 1 ЗД като недостатъчни или липсващи, поради което:

- 30% от децата посещават градината по ½ ден

➤ 23% от децата са придружени от родител през целия ден



Фиг. 1 Разпределение на грижи за децата с тип 1 ЗД в детските градини

Запитани какво може да се направи според тях, родителите предлагат създаването на специални групи/детска градина само за деца с диабет (50%) и в по-голяма степен, обучение на персонала на детските градини (100%).

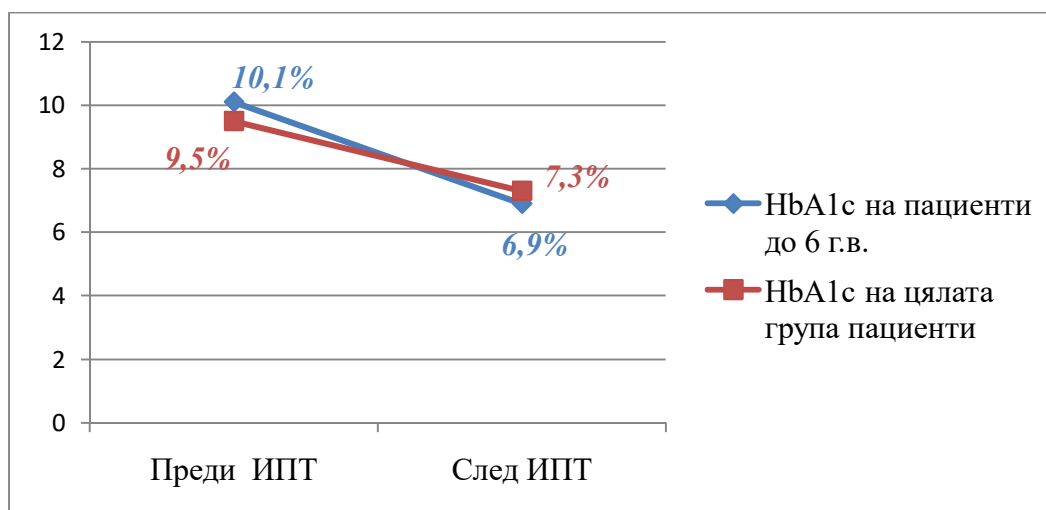
IV.1.Б. Начални резултати от прилагане на инсулинова помпена терапия в Детския диабетен център във Варна (2014-2015 год.)

В рамките на 18 месеца бе проследена група от **34 деца** с Т1ЗД (26 момчета и 8 момичета) на помпена терапия на средна възраст **8,0±4,7г.**, с давност на диабета **3,6±2,6г.** и средна продължителност на помпената терапия **17,8±14,8 мес.** Към този момент те представляват **15,5%** от всички диспансеризирани към Детския диабетен център на УМБАЛ „Св. Марина” пациенти от 0 до 18 год. възраст. В изследваната група **32,3%** от децата са на възраст до 6 години.

При сравнение на HbA_{1c} преди започване помпената терапия и в края на проследяването се установява сигнификатно подобрение, респективно **9,5±2,0% vs 7,3±1,4% ($p=0,0001$)**. Най-отчетлив е ефектът от въвеждане на помпената терапия при децата под 6 год.възраст. При тях изходният HbA_{1c} от **10,1%** спада на **6,9%** при последното измерване ($p=0,01$). (фиг. 2).

Една трета от наблюдаваните пациенти не търсят активен контакт с Центъра (контактуват <5х месечно) и не отговарят на отправените им покани за контакт. При сравнение на метаболитния контрол спрямо

честотата на комуникация с лекуващия екип, се установи значима разлика в нивата на гликиран хемоглобин. При семействата, които редовно се съветват с Центъра, средният HbA_{1c} е значимо по-нисък спрямо нередовно комуникиращите, а именно: **6,7% vs 8,0% ($p=0,0001$)**. За периода на проучването не са наблюдавани епизоди на тежки хипогликемии. Налице е една хоспитализация по повод на лекостепенна ДКА поради прекратено по технически причини подаване на инсулин при юноша, забелязано късно.



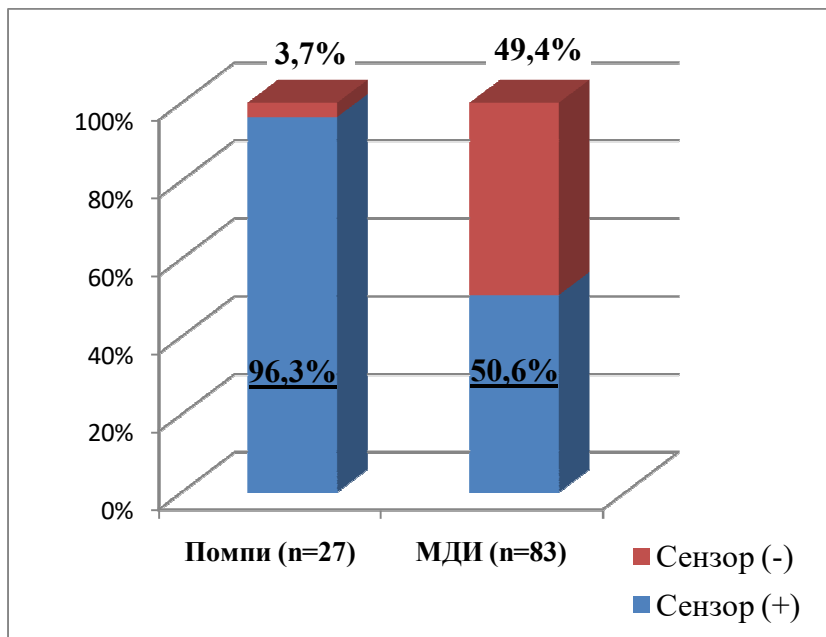
Фиг. 2 Тенденции на метаболитния контрол около 18 мес. след въвеждане на ИПТ

IV.1.B. Употреба на непрекъснат глюкозен мониторинг при липса на реимбурсация - национални проучвания (2016-2018 г.)

При първоначалната оценка през 2016г. от поканените **468 семейства** с дете/деца с Т1ЗД от 5 амбулаторни клиники в страната участие е проекта взеха **110 семейства** – 109 родители/близки и един пациент (23,5%) на средна възраст **39,7±6,6 год.**, от които **57,2%** са с висше образование. Ср. възраст на децата е **11,2±3,9 год.**, като **59 (54%)** са момчета. Ср.давност на диабета е **4,03±6,1 год.**

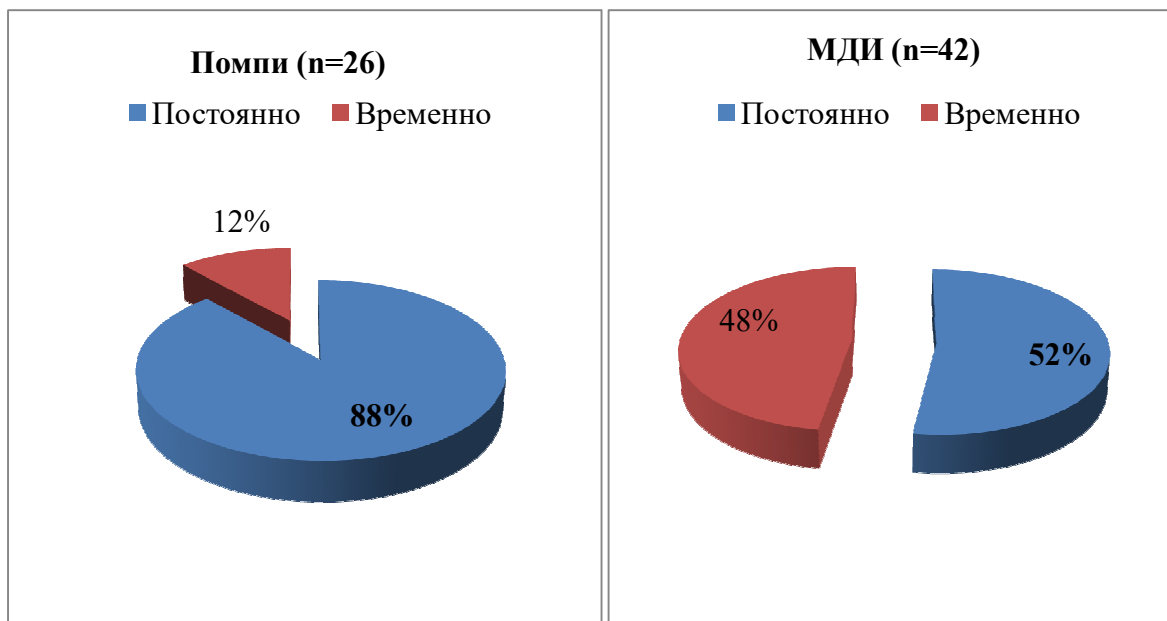
Отговорилите на анкетата са в **81%** майки; **17%** бащи и **2%** други родственици (баба/дядо) или самият пациент. От участниците, **83%** (n=91) провеждат инсулинова терапия с аналози. Според начина на подаване на инсулина, **75%** (n=83) употребяват писалки, а **25%** (n=27) са на помпена терапия.

От всички участници **61,8%** (n=68) са използвали поне веднъж глюкозен сензор, а от последните **66,2%** (n=45) го употребяват непрекъснато. От децата на постоянно глюкозно мониториране **51%** са на НПИИ (непрекъсната инсулинова помпена терапия, continuous subcutaneous insulin infusion, CSII, еквивалент на ИПТ). Честотата на употреба е различна спрямо вида на инсулиновото лечение (*фиг. 3*), като често ползващите сензор преобладават сред пациентите на помпена терапия.



Фиг. 3 Честота на НГМ според вида на приложение на инсулиновата терапия, $p < 0,001$.

Общо **45** пациенти употребяват сензор постоянно. Относителният дял на постоянно употребяващите сензор сред пациентите на ИПТ е 7 пъти по-голям от този сред пациентите на МДИ ($p = 0,002$), като само 1 от тях не използва сензор (*фиг. 4*).

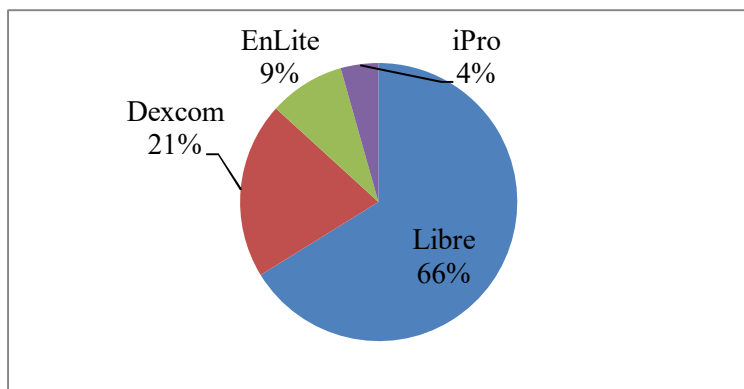


Фиг. 4 Разпределение на участниците, които употребяват НГМ, според вида на инсулиновата терапия и редовността на употреба.

Проведената оценка на метаболитния контрол установи сигнификатно по-добър HbA1c при пациентите, употребяващи системи за НГМ, спрямо тези, които никога не са употребявали ($7,11 \pm 1,7\%$ vs $7,95 \pm 2,6\%$, $p=0,03$). Според вида на инсулиновата терапия, не се откри сигнификатна разлика в метаболитния контрол при употреба на сензор между ИПТ и МДИ, както следва: $7,46 \pm 1,1\%$ с/у $6,77 \pm 2,3\%$, $p=0,13$, макар че тенденцията е към по-нисък гликиран хемоглобин при пациентите, прилагащи сензор и МДИ. От проведения анализ се установи значима разлика в контрола при пациентите на МДИ съответно със/без сензори ($6,77\%$ vs $7,95\%$, $p=0,027$).

Подобна оценка сред помпените пациенти не може да се проведе, тъй като само 1 пациент не използва сензор.

Разпределението на употребата на най-честите видове сензори за този период у нас е представено на *фиг. 5*.

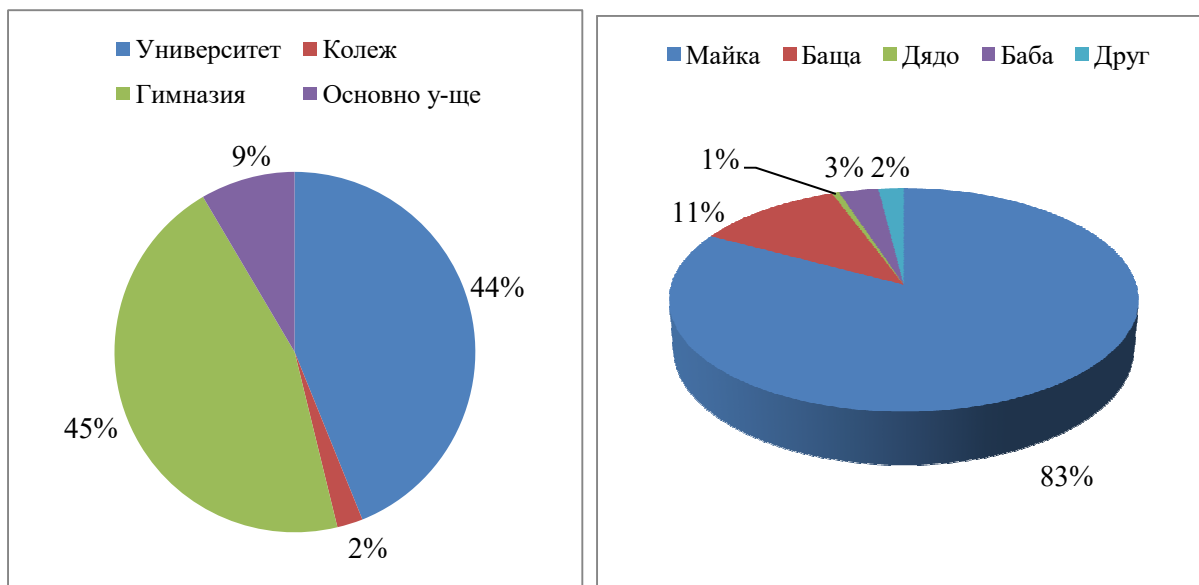


Фиг. 5 Разпределение на участниците според вида на използваните сензори

Според родителското мнение, най-честите причини за използване на сензорите са:

- Оптимизиране на инсулиновата терапия (80,8%),
- Намалване на кръвно-глюкозната вариабилност (60,3%),
- Дистанционно наблюдение на децата (58,8%),
- Намалване епизодите на хипогликемия (55,9%),
- По-голяма независимост на децата (45,5%),
- По-добър метаболитен контрол (42,6%),
- Овладяване на феномена на зазоряването – dawn phenomenon (38,2%).

През 2018 год. във втория етап от проучването за употребата на сензори в страната бяха поканени **934 семейства** от **8** амбулаторни диабетни клиники и практики в страната. Съгласие за попълване на анкетата дадоха **36,0% (n=354)** от поканените семейства, което осигури 3 пъти по-голямо участие спрямо първия етап на проучването. Родителите са на сходна средна възраст **39,4±6,9 год.**, като по-голямата част от попълнителите въпросника са с висше (46%) и средно образование (45%). (Фиг. 6)



(а)

(б)

Фиг. 6 Разпределение на анкетираните по образование (а) и според връзката с детето с Т1ЗД (б).

Средната възраст на обхванатите деца е $11,1 \pm 3,9$ год. Разпределени са според възрастта си в групи (възрастта на 3 деца не е посочена, като по подразбиране те са добавени при анализа към третата група):

- <6 год. възраст - $n=47$ (13,3%);
- От 7 до 12 год. възраст - $n=161$ (45,5%);
- От 13 до 18 год. възраст - $n=146$ (41,2%).

Средната продължителност на Т1ЗД е $5,55 \pm 13,6$ год., като половината от децата (50,8%, $n=180$) са момчета. Според вида на инсулиновата терапия, 81,1% ($n=287$) от децата провеждат аналогова инсулинова терапия. Приложение на инсулин с писалки (МДИ) провеждат 300 (84,7%) деца и юноши, а 54 (15,3%) са на помпена терапия. Изследваната група измерва КГ с убождане от пръста средно $4,3 \pm 2,6$ пъти/дневно (сензори (+) vs сензор (-) – 3,2 vs. 4,5, NS).

От всички участници почти половината (45%, $n=159$) са използвали сензор поне веднъж до момента на анкетата, като от тях една трета (30,5%, $n=108$) го използват непрекъснато. От децата, които постоянно употребяват CGM системи, 60% ($n=65$) са на инсулинови писалки и 40% ($n=43$) са на помпената терапия ($p=0,003$). Относителният дял на постоянното използване на сензор е сигнификантно по-висок сред пациентите на помпена терапия - 80% ползват постоянно сензор в реално време спрямо

21,6% от пациентите на МДИ ($p<0,001$).

При сравнение между двата периода на проучването се запазва тенденцията около половината от децата да са носили сензор поне веднъж - **61,8%** ($n=68$) с/у **45%** ($n=159$), $p=0,002$, а от тях тези участници от първото и второто проучване, които постоянно използват системи за НГМ, са съответно **66,2%** ($n=45$) с/у **67,9%** ($n=108$), $p=0,802$. Сред помпените пациенти персистира по-голяма честота и по-продължителна употреба на сензори. (табл.1)

Табл. 1. Сравнение между някои параметри в двете национални проучвания.

	I-ви етап	II-етап	p
Участници 0-18 г.в. (N)	110	354	
Употреба на сензори :			
Общо	68 (61,8%)	159 (45%)	0,002
• Временно	• 23 (33,8%)	• 51 (32,1%)	0,802
• Постоянно	• 45 (66,2%)	• 108 (67,9%)	0,808
Честота на постоянно носене на CGM спрямо вида на терапията:			
• МДИ	• 42 от 83 (50,6%)	• 65 от 300 (21,6%)	<0,001
• Помпи	• 26 от 27 (96,3%)	• 43 от 54 (80%)	0,05

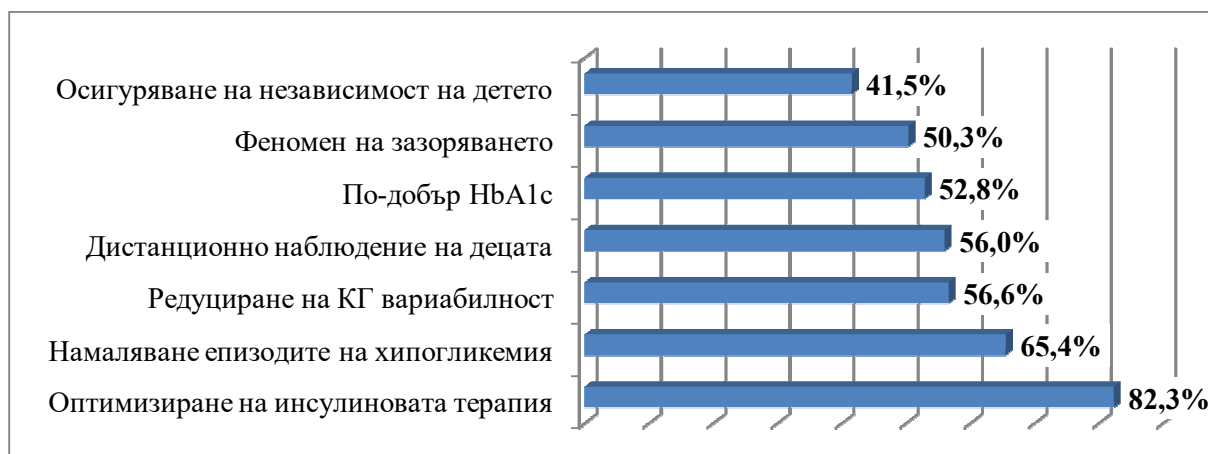
В двата етапа на анкетирането почти всички участници на ИПТ използват CGM системите постоянно (**96,3%** с/у **80%**, $p=0,05$). При пациентите на МДИ се отбелязва спад в относителния дял на постоянно ползване от **50,6%** на **21,6%**, $p<0,001$. Разпределението според вида на използвания сензор се запазва, като най-голяма е честотата на използване на FreeStyle Libre системата - около **60%**, следвана от Dexcom G4 (**26%**), iPro2 (**10%**) и EnLite (**4%**).

Средният HbA1c на участниците във второто проучване е **8,35±2,0%**, като групата на използващите CGM системи се представя със значително по-добър контрол (**7,66±1%** vs. **8,9±1%**, $p=0,04$), независимо от вида на терапията. Гликираният хемоглобин асоциира най-вече с продължителността на употреба на сензора и вида на провежданата терапия. (табл. 2).

Табл. 2 Зависимост на метаболитния контрол от употреба на сензор и вида на терапията

<i>Продължителност на сензорна употреба</i>	Постоянно	Временно	p
<i>Вид инсулинова терапия</i>			
МДИ	7,43%	8,49%	0,0004
Инсулинова помпа	7,06%	7,49%	NS
p	0,004	NS	

На фиг. 7 са посочени най-честите причини за използване на сензор според родителите. Не се наблюдават съществени разлики в мотивацията на родителите/отглеждащите детето с диабет спрямо I-та част на националното проучване.



Фиг. 7 Причини за използване на сензорите според родителското мнение.

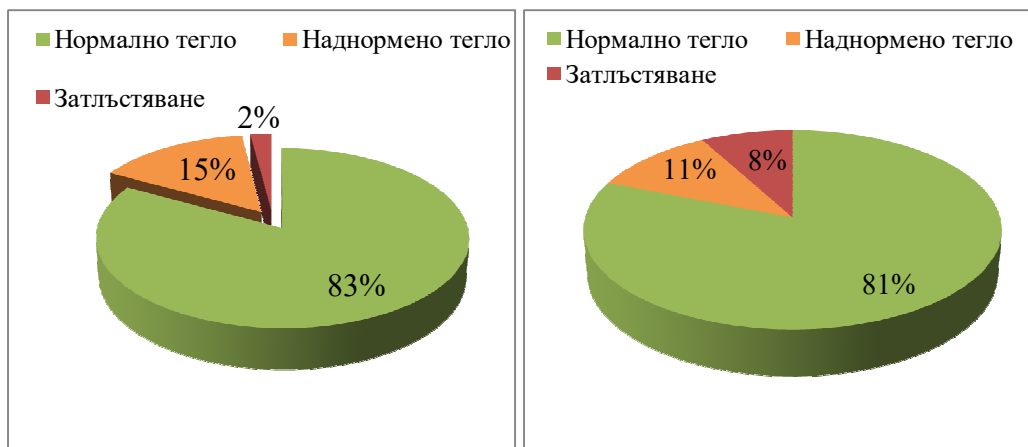
Семействата и пациентите получават най-често информация за CGM системите от детските ендокринолози (81,8%), следвани от интернет/пациентски групи (55,1%) и семинари (12,1%). Не всички участници (17,5%) дискутират новите технологии и иновации, подпомагащи постигане на оптимален контрол на тип 1 ЗД, с лекуващия екип.

IV.1.G. Научен проект с грант №16026/2016г.: „Съвременни технологии при глюкозния мониторинг на деца и юноши с тип 1 диабет – предимства“.

От поканените 60 семейства, отговарящи на включващите и изключващите критерии в това подпроучване, участие потвърдиха 80% (n=48), 56% (n=27) момчета и 44% (n=21) момичета. Участниците са проследени в рамките на $6,2 \pm 1$ мес. при средно по $5,8 \pm 1,6$ контакта/месечно с ЦИГАТ-Д. Ср. възраст на децата е $9,9 \pm 3,4$ год., като 12,5% са под 6 год. възраст, 47,9% са м/у 6 и 11 год. възраст, а останалите 39,6% са м/у 12 и 18 год. възраст. Почти половината деца (46%) са в I-ви пубертетен стадий по Tanner. След тях най-голям дял заемат участниците във II-ри стадий (25%), следвани от III-ти (21%), IV-ти (6%) и V-ти стадий по Tanner (2%).

Средната продължителност на диабета при участниците е $4,7 \pm 2,8$ год. При диагнозата **50% от пациентите** са били с инициална ДКА. Всички деца и юноши провеждат аналогова инсулинова терапия, като 71% (n=34) са на ИПТ, а останалите 29% (n=14) на МДИ. Част от участниците (14,5%, n=7) използват затворени системи, както следва: OpenAps – 5 деца и Loop – 2. Проследяваната група мониторира кръвно-глюкозните нива постоянно, чрез CGM. Най-често използваната CGM система сред изследваната група е: Libre (52%), следвана от Dexcom (40%) и EnLite (8%). Средната продължителност от началото на употреба на сензори при участниците е $2,3 \pm 1,7$ год. През целия период на проследяване средната продължителност на употреба при сваляне на данните е **над 90%**, без разлика в отделните периоди на проучването (изходно - $96 \pm 7\%$, 3-ти мес. - $97 \pm 6\%$, 6-ти мес. - $96 \pm 6\%$).

При проследяване на ИТМ се наблюдава тенденция на покачване на относителния дял на децата с наднормено тегло и затлъстяване с 2% (0 мес. vs 6-ти мес. 17% vs 19%, NS). На 6-я месец дялът на децата със затлъстяване се е покачил с **6%** (от 2% на 8%, NS). Динамиката в разпределението според ИТМ е посочен на **фиг. 8 а) и б).**



(a)

(б)

Фиг. 8 ИТМ на участниците според IOTF в началото и в края на изследването.

Сред женския пол честотата на затлъстяване е по-голяма спрямо мъжкия, докато честотата на наднормено тегло е по-висока при момчетата. SDS_{BMI} на децата с НТ в началото и в края на проследяването не показва сигнификатна разлика (1,84 vs 1,91, $p>0,05$), като същата тенденция се установи и при участниците със затлъстяване (2,39 vs 2,55, $p>0,05$). При децата с НТ и затлъстяване съотношението базален инсулин/дневна инсулинова доза не показва сигнификатна разлика спрямо тези с нормално тегло ($0,41\pm 0,14$ vs $0,29\pm 0,04$, $p>0,05$).

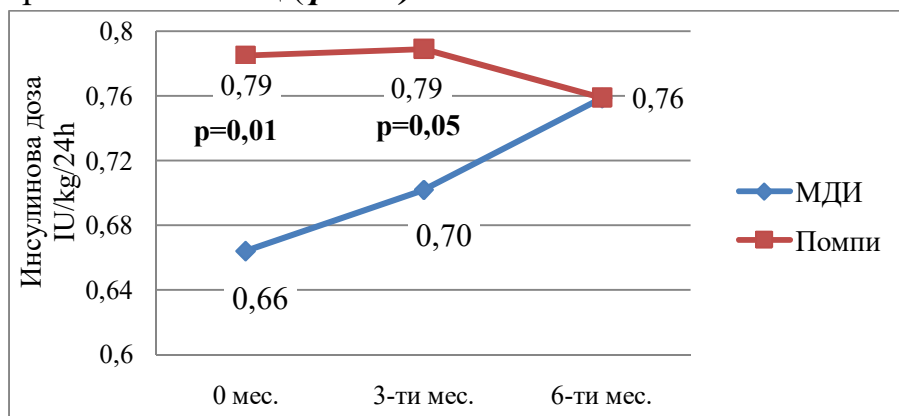
В рамките на 6 месечното проследяване не установи значимо покачване на относителния дял на деца с КО над 90-ти перцентил за наблюдавания период (0 vs 6-ти мес.: 16,7% vs 18,8%, $p=0,77$).

Сред участниците в проучването не бе регистриран нито един пациент с АХ, като оценката е проведена спрямо последните консенсусни препоръки на Flynn et al. (Pediatrics, 2017). Артериалното налягане зависи пряко от ИТМ и КО за целия период на проследяване (**табл 3**). Не е установена връзка с HbA1c или други показатели на диабетния контрол.

Табл. 3 Корелация между АН и антропометричните показатели КО и ИТМ.

0 мес	ИМТ	КО	ИТМ	КО
	на 0 месец		на 6 месец	
САН				
r	0,68	0,78	0,72	0,71
p	0,04	0,025	0,02	0,03
ДАН				
r	0,57	0,61	0,66	0,63
p	NS	NS	0,05	NS

Дневната инсулинова доза (IU/kg тегло) за целия период на проследяване няма сигнификатна промяна, както следва: базално - 0,70 - 0,80 IU/kg/24h; 3-ти месец - 0,73 - 0,80 IU/kg/24h; 6-ти месец - 0,70 - 0,81 IU/kg/24h. Значимо по-малки дневни дози имат децата на МДИ в началото и на 3-я месец от проследяването, като тази разлика се заличава в края на 6-я месец (*фиг. 9*).



Фиг. 9 Инсулинови дози спрямо вида на лечението.

Изследваните биохимични показатели са в рамките на постулираните от настоящите ръководства за лечение на деца с диабет. При сравнението им в динамика не се установиха сигнификатни разлики между участниците. Сигнификатно по-високи нива на HDL-холестерол се регистрираха при изследванията на 6-я месец. Този резултат не показва

зависимост от изследваните фактори за метаболитен контрол. Данните са представени в *табл. 4*.

Табл.4 Биохимични показатели на участниците.

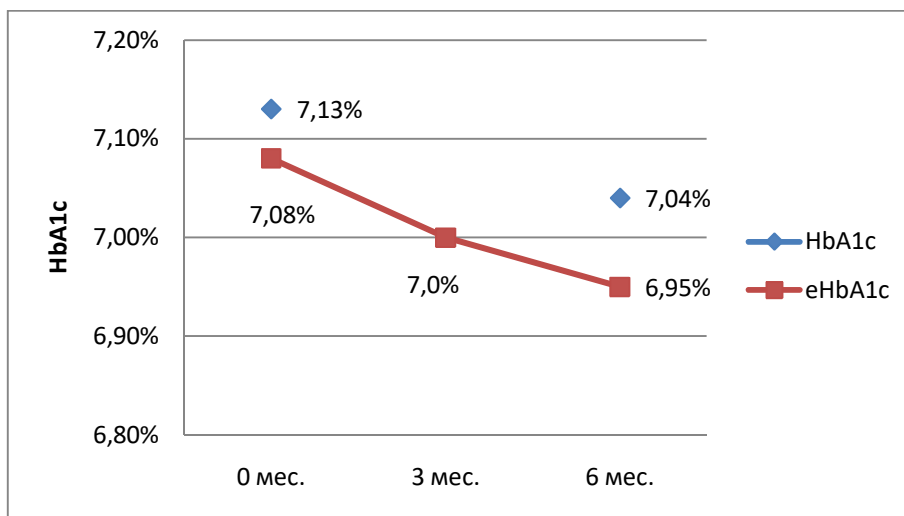
Показател (норма)	0 мес		6-ти месец		
	Средна с-ст	SD	Средна с-ст	SD	
pH (7,36-7,44)	7,41	0,02	7,43	0,03	NS
AB (21-25 mmol/l)	22,8	1,7	23,3	2,5	NS
BE (-2,5 до +2,5 mmol/l)	-1,22	1,43	-0,53	2,03	NS
ОХ (до 5,18 mmol/l)	4,4	0,76	4,61	0,77	NS
ТГ (до 1,7 mmol/l)	0,73	0,4	0,69	0,3	NS
LDL хол. (до 2,6 mmol/l)	2,57	0,59	2,58	0,69	NS
HDL хол. (1-1,6 mmol/l)	1,44	0,4	1,75	0,57	0,034

Единствено LDL-холестеролът и в началото, и в края на проучването се приближава до горната граница, постулирана като риск. Това наложи допълнителен анализ на участниците с повишени нива над 2,6 mmol/l (43% от изследваната група). Не се откриха сигнификантни корелации между антропометричните и биохимичните (метаболитни) параметри и нивата на LDL-холестерол сред проучваната кохорта. Антропометричните (ИТМ, КО), виталните (САН, ДАН, СЧ) и биохимичните показатели (липиден профил, кръвно-газов анализ) също не показват сигнификантна корелация с HbA1c за целия период на проследяване при контрол спрямо вида на

терапията. По отношение на кръвно-газовия анализ се установи добра компенсация с тенденция към метаболитна алкалоза, които умерено корелират на 6-ти мес. с времето, прекарано с КГ<3,9 mmol/l ($r=0,43$, $p>0,05$) и хипергликемия>14 mmol/l ($r=-0,3$, $p>0,05$).

Пробите за МАУ са отрицателни при всички участници. От проведения скрининг за диабет-свързани аутоимунни заболявания, на 6-я мес е открито 1 момиче (2,1% от всички) с положителни анти-ТПО антитела (над 35 IU/ml) в еутиреоидно състояние и едно момче с положителна серология за целиакия (2,1% от всички). И двамата пациенти нямат явно заболяване и подлежат на по-нататъшно проследяване.

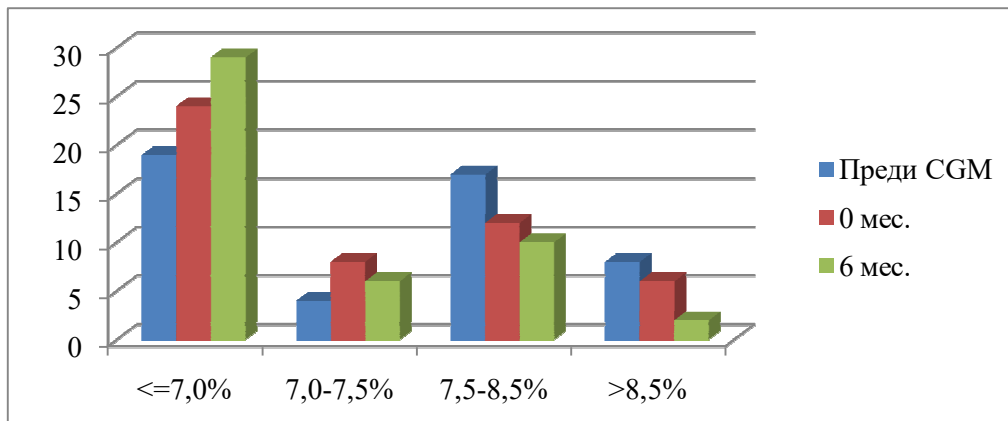
Метаболитен контрол. Средният гликиран хемоглобин преди стартиране на употребата на CGM системи е $7,52\pm 0,1\%$. В началото на наблюдението се отчита по-нисък HbA1c с $0,39\%$ ($7,13\pm 0,1\%$, $p=0,08$), а на 6-я месец - значимо подобрене спрямо периода преди започване на CGM употребата - $7,04\pm 0,1\%$ vs $7,52\pm 0,1\%$, $p=0,04$. Подобна е тенденцията и при eHbA1c. (фиг. 10)



Фиг. 10 Метаболитен контрол, оценен чрез ср. стойност на HbA1c при измерване от i.v. кръв и изчисления спрямо ср. КГ от сензорите (eHbA1c).

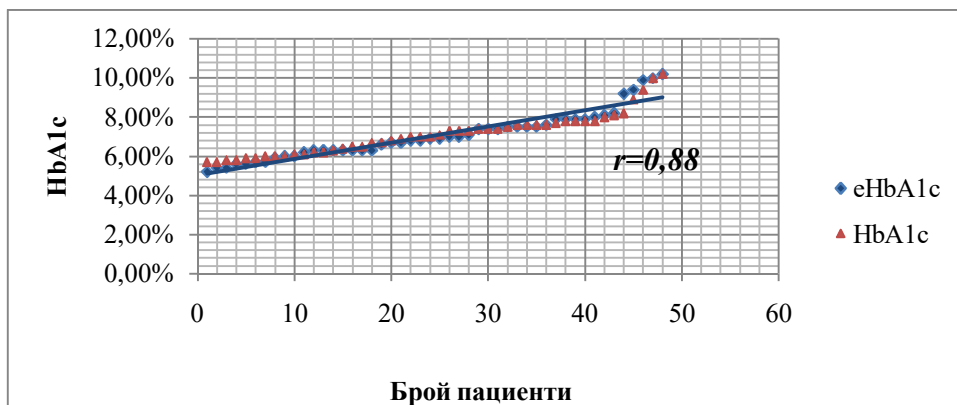
В проучването се отчита увеличение на дела на участниците, които постигат актуалния в момента международен таргет за гликиран хемоглобин от 7,0% - от **40% на 60%** ($p=0,05$) и се редуцира наполовина

броят на участниците с $HbA1c > 7,5\%$ ($p=0,02$), както е представено на **фиг. 11**.

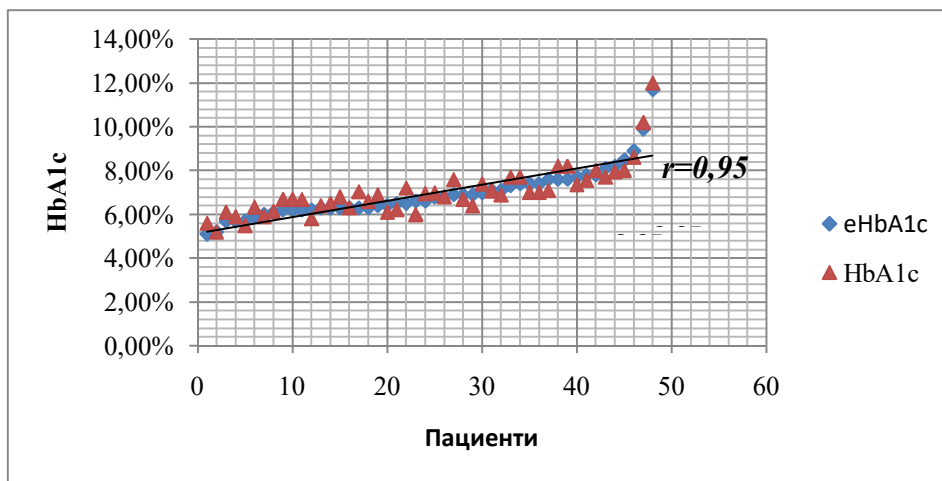


Фиг. 11 Разпределение на пациентите според $HbA1c$ в динамика.

Иновативният показател $eHbA1c$ силно корелира с конвенционалния метод за изследване на гликиран хемоглобин, както в началото, така и особено силно на 6-я месец от изследването. (**фиг. 12 и 13**)

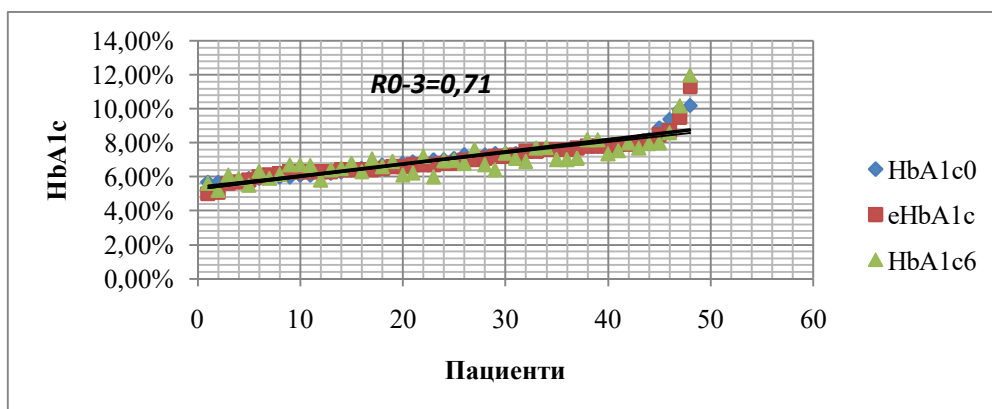


Фиг. 12 Корелация между $eHbA1c/HbA1c$ в началото на изследването, $p < 0,001$.



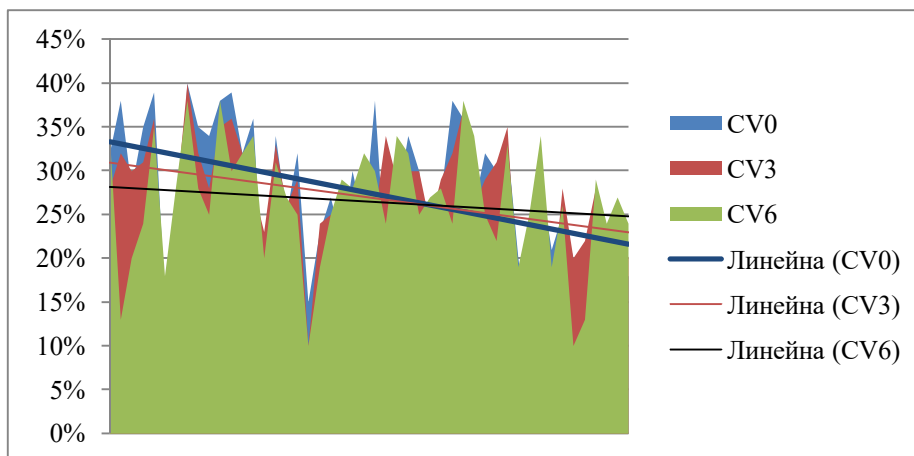
Фиг. 13 Корелация между eHbA1c/HbA1c в края на изследването, $p < 0,001$.

Междинното изследване на eHbA1c има значима връзка с както с изходния, така и с крайния HbA1c, измерен от венозна кръв, както е демонстрирано на **фиг. 14**.



Фиг. 14 Зависимост между калкулирания и измерения HbA1c (0-3-6 мес.), $p < 0,001$.

Глюкозната вариабилност (ГВ, КГВ, CV%) по време на проучването за всички се задържа под таргета от 36%. Ср. CV изходно е $27 \pm 8\%$, междинно – $27 \pm 7\%$, а на 6-я мес. $26 \pm 7\%$, без значими разлики, въпреки тренда към намаление, **фиг. 15**.



Фиг. 15 Тренд при коефициента на варибилност в %-ти (0-3-6 мес.).

Средната КГ вариация (CV%) при помпените спрямо МДИ пациенти показва по-малки екскурзии на КГ изходно и на 3-я мес. Макар че не достига сигнификантност, тенденцията е същата и на 6 мес. (*табл. 5*)

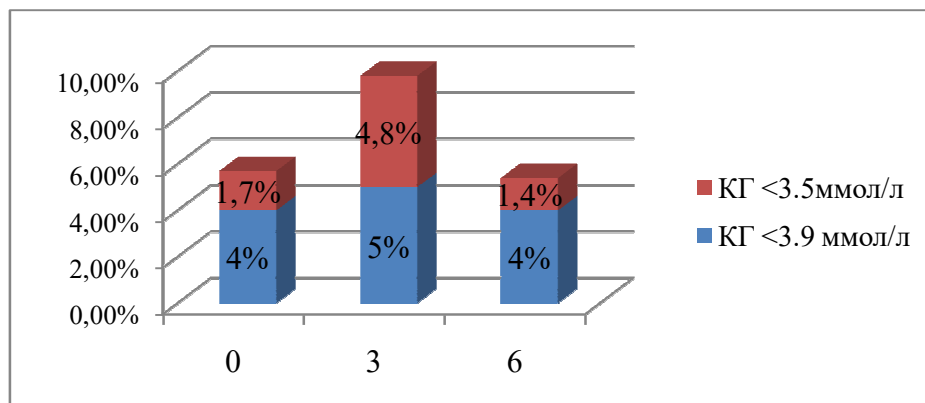
Табл. 5 Вариация на КГ (CV%) спрямо вида на инсулиновата терапия.

КГВ	0 мес.	3 мес.	6 мес.
МДИ	29%	29%	28%
Помпи	23%	23%	23%
p	<i>0,03</i>	<i>0,03</i>	NS

Времето, прекарано в таргет (TIR) корелира негативно с HbA1c (колкото по-висока е стойността на TIR, толкова по-нисък е HbA1c, съответно по-добър метаболитният контрол). Тази корелация е по-значима в изходния и междинния момент на проучването, както следва: $r_0 = -0,82$ и $r_3 = -0,65$, съответно. Този показател не показва зависимост от вида на инсулиновата терапия и продължителността на употреба на сензори. В изследваната група **65%** от децата постоянно постигат TIR >70% (0 мес. – 71,5%; 3-ти месец – 71,6%; 6-ти месец – 73%).

Време, прекарано в хипогликемия (<3,9 mmol/l) и в хипергликемия (>14 mmol/l). Ср. време в хипогликемия на цялата група е $4,33 \pm 0,6\%$, като делът на времето със стойности <3,5 mmol/l е $2,6 \pm 1,9\%$.

Наблюдава се тренд към увеличаване на ниските стойности в средата на периода, след което те значимо намаляват ($p=0,003$). (фиг. 16)



Фиг. 16 Честота и разпределение на епизодите на хипогликемия.

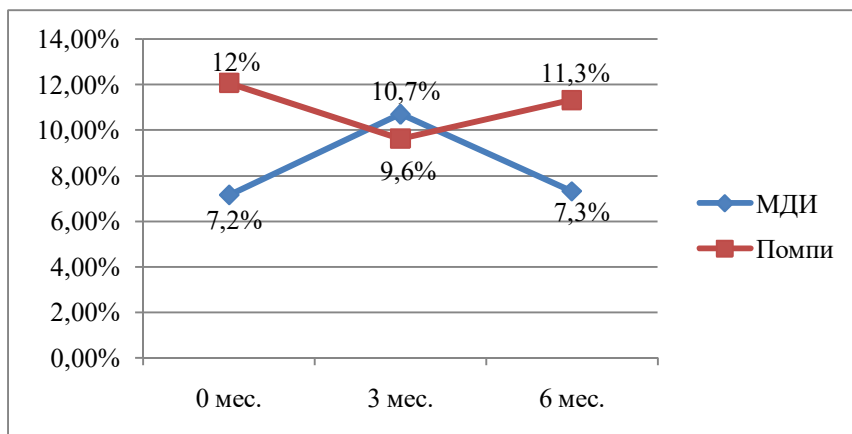
Спрямо вида на инсулиновата терапия, при изходната оценка значимо по-малко време в хипогликемия се регистрира в ИПТ групата спрямо МДИ (1,8% vs 5,0%, $p=0,04$). При следващите наблюдения не се откриват значими разлики по този показател, въпреки задържането на същата тенденция. (табл. 6)

Табл. 6. Разпределение на времето, прекарано в хипогликемия спрямо вида на инсулиновата терапия.

	0 мес.		3 мес.		6 мес.	
	<3,9	<3,5	<3,9	<3,5	<3,9	<3,5
МДИ	5%	1,3%	5%	1,03%	4,62%	1,43%
Помпи	1,8%	0,8%	2%	0,71%	3,74%	1,3%
p	0,04	NS	NS	NS	NS	NS

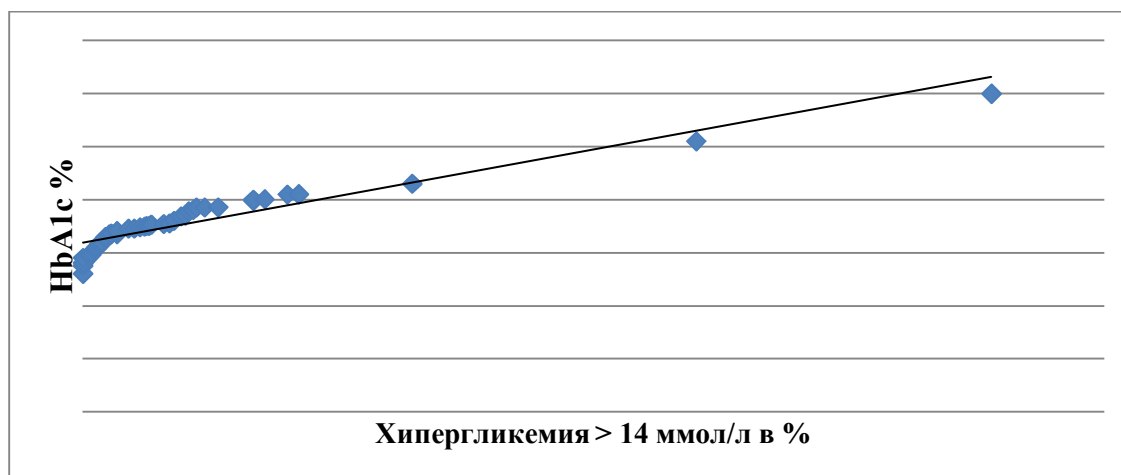
За периода на проследяване бяха регистрирани 2 епизода на тежка хипогликемия при едно момиче в активен пубертет на СУПТ, които бяха овладяни успешно в болнични условия (честота по време на цялото наблюдение 6,89 епизода на 100 пациенто-години). Причинени са от поставяне на инсулин без прием на храна.

Времето с $KG > 14 \text{ mmol/L}$ показва стабилна динамика, както следва: 0 мес. – 8,6%, 3-ти мес. – 10,4% и 6-ти мес. – 8,5%. Сигнификантна разлика между пациенти на помпи и писалки не се наблюдава, **фиг. 17.**



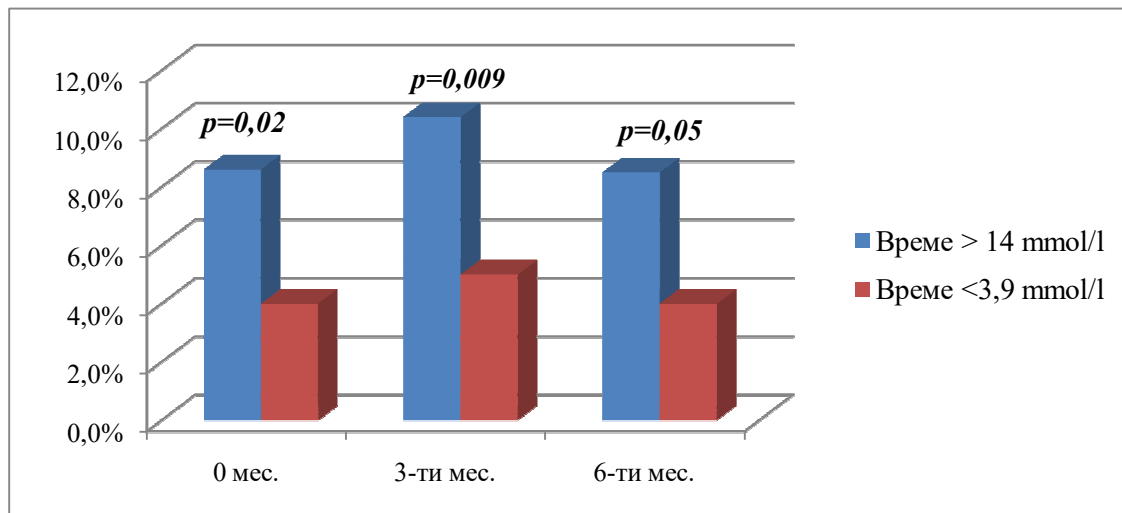
Фиг. 17 Време с значима хипергликемия според вида на терапията, $p > 0,05$

Хипергликемиите *над 14 mmol/l*, както може да се очаква поради характера на показателя, пряко се отразяват върху стойността на гликирания хемоглобин по време на цялото проучване ($r=0,9$ изходно и $r=0,94$ на 6-я месец, $p=0,00$), Фиг. 18.



Фиг. 18 Корелация между време с КГ >14 mmol/l и HbA1c в края на проследяването, $r=0,94$, $p=0,001$.

За 6 мес. интервал на наблюдение, времето, прекарано в хипергликемия, преобладава сигнификантно над времето с КГ <3,9 mmol/l (фиг. 19).



Фиг. 19 Сравнение между времето, прекарано в хипер- или в хипогликемия

На следващата таблица (*табл. 7*) са посочени сензорните параметри, които имат пряка връзка с нивото на измерения HbA1c на 0 и 6-ти мес.

Табл. 7 Връзка между гликирания хемоглобин и CGM показателите.

Показател	Време в проучването	TIR	CV%	КГ <3,9 mmol/l	КГ <3,5 mmol/l	КГ >14 mmol/l
HbA1c ₀	при старта	-0,816	0,391	-0,132	-0,267	0,90
		0,00	0,04	0,37	0,17	0,00
HbA1c ₆	на 6 месец	-0,104	0,304	-0,126	-0,190	0,94
		0,32	0,04	0,39	0,33	0,00

От проведените еднофакторни регресионни анализи (*табл. 8*) се установиха следните зависимости:

Изходно (за 0 месец):

1. Увеличаването на времето в хипергликемия с **10%** води до увеличение на HbA1c с **0,59%**.

2. Увеличаването на TIR с **10%** води до намаляване на HbA1c с **0,46%**.
3. Нарастването на CV с **10%** води до повишаване на HbA1c с **0,12%**.

На 6-я месец се установяват следните резултати:

1. Увеличаване на времето в хипергликемия с **10%** води до влошаване на HbA1c с **0,69%**.
2. Увеличаване на CV% с **10%** води до покачване на HbA1c с **0,50%**.

Табл.8 Еднофакторно влияние върху метаболитния контрол.

Участващи променливи	Регресионен модел		R ² .100	t _{емп.}	p-value	F _{емп.}
	B	β				
HbA1c ₀ /TIR ₀	- 0,1045 0,0465	-	66,54	29,095 -9,564	0,000 0,000	91,469
HbA1c ₀ /КГ>14 ₀	0,0662	+0,0593	47,04	47,876 6,392	0,000 0,000	40,852
HbA1c ₀ /CV ₀	0,0882	+0,0127	16,78	15,318 3,046	0,000 0,021	9,276
HbA1c ₆ /КГ>14 ₆	0,0645	+0,0694	69,59	58,677 10,261	0,000 0,000	105,29
HbA1c ₆ /CV ₆	0,0567	+0,0513	9,27	8,795 2,168	0,000 0,024	4,699

Резултатите от корелационния анализ показват, че при старта заедно в двуфакторен регресионен модел могат да бъдат включени: *TIR/CV* и *хипергликемия/CV*, тъй като коефициентът на зависимост между тях е < 0,8. За 6-я месец липса на мултиколинеарност се установява отн. *хипергликемия/CV* (табл. 9).

Табл.9 Фактори, влияещи върху метаболитния контрол - двуфакторна регресия.

Участващи променливи	Регресионен модел B β	$R^2 \cdot 100$	$t_{\text{емп.}}$	P - value	$F_{\text{емп.}}$
HbA1c ₀ /TIR ₀ +CV ₀	0,0987 - 0,0523 +0,0257	69,04	33,864 -10,741 5,543	0,000 0,000 0,009	97,321
HbA1c ₀ /КГ>14 ₀ +CV ₀	0,0785 +0,0689 +0,0274	50,86	52,925 7,985 5,998	0,000 0,002 0,008	44,373
HbA1c ₆ / КГ>14 ₆ +CV ₆	0,0616 +0,0812 +0,0689	71,27	63,363 12,763 4,011	0,000 0,000 0,013	110,32

Изводите от горната регресия могат да бъдат представени по следния начин:

1. На 0 месец: при увеличаване на TIR с **10%** - HbA1c намалява с **0,52%**, а при увеличаване на CV с **10%**, той се увеличава с **0,26%**.
2. На 0 месец при увеличаване на времето в хипергликемия >14 mmol/l и CV с 10%, HbA1c се влошава съответно с **+0,69%** и **+0,27%**, а на 6-я месец съответно с **+0,81%** и **+0,69%**.

Проведеният линеен регресионен анализ на всички изследвани параметри (клинични и CGM) показва, че върху HbA1c влияят сигнификатно следните параметри: времето в обхват (TIR); времето в хипергликемия > 14 mmol/l; CV%; калкулираният показател (eHbA1c).

С цел оценка влиянието на проследяваните фактори (клинични и метаболитни) върху гликирания хемоглобин се проведе многофакторен линеен регресионен модел. Основни фактори в началото на проследяването са: TIR и eHbA1c. (табл. 10)

Табл. 10 Многофакторен линеен регресионен анализ за определяне на факторите, които оказват влияние върху HbA1c в началото на проследяването.

Модел	Коефициенти		Стандартизирани коэф.	t	p	95% CI за B	
	B	Std. Err	Beta			min	max
Constant	0,037	0,014		2,719	0,009	0,01	0,64
eHbA1c	0,506	0,13	0,759	3,892	0,012	0,244	0,768
TIR	-0,045	0,018	0,203	-1,896	0,032	-0,080	-0,017

На 6-я месец най-силно влияние върху крайният HbA1c се установява имат следните променливи: eHbA1c, максимална инсулинова доза, време в хипергликемия. Не се установи корелация между изходните CGM показатели и крайния метаболитен контрол. При проведения анализ се доказва, че сензорните параметри от междинната визита пряко се отразяват върху HbA1c на 6-тия месец:

1. eHbA1c ($r=0,86$, $p<0,001$),
2. Времето в хипергликемия над 14 mmol/l ($r=0,66$, $p=0,003$),
3. TIR ($r=-0,40$, $p=0,027$),
4. CV% ($r=0,36$, $p=0,039$).

Моделите на факторите, влияещи на крайния HbA1c, са посочени в табл. 11 и 12.

Табл. 11 Многофакторен линеен регресионен анализ за определяне на факторите на 3 мес., които оказват влияние върху крайния HbA1c.

Модел	Коефициенти		Стандартизирани коеф.	t	p	95% CI за B	
	B	Std. Err				Beta	min
Constant	-0,022	0,012		-1,743	0,029	-0,047	0,004
eHbA1c	0,973	0,113	0,959	8,603	0,000	0,745	1,201
TIR	-0,019	0,008	-0,490	-2,552	0,014	-0,034	-0,003
CV%	0,034	0,015	0,251	1,869	0,034	0,005	0,063

Табл. 12 Многофакторен линеен регресионен анализ за определяне на факторите на 6-я месец, които оказват влияние върху HbA1c в края на проследяването.

Модел	Коефициенти		Стандартизирани коеф.	t	p	95% CI за B	
	B	Std. Err				Beta	min
Constant	0,015	0,006		1,917	0,042	0,003	0,027
eHbA1c	0,829	0,077	0,924	10,796	0,000	0,678	0,980
Хипергликемия >14 mmol/l	0,032	0,007	0,228	1,924	0,039	0,018	0,046
Макс. инс. доза	0,015	0,003	0,256	3,048	0,002	0,009	0,021

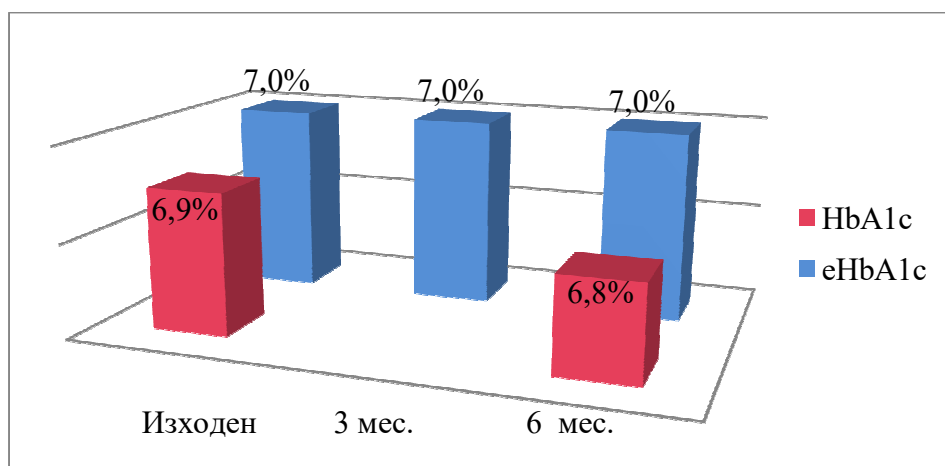
IV.1.Д. Връзка между времето в таргет, хипергликемия, предиктивен HbA1c и конвенционално изследвания HbA1c при деца с тип 1 захарен диабет на сензор-усилена помпена терапия.

Групата от участници в това подпроучване частично се припокрива с участниците в подпроучване IV.1.Г., като основният принцип за подбор е провеждането на ИПТ и НГМ, както и налична техническа възможност за сваляне на данни от сензорите. По същество проучването е интервенционално, като изследователят е поддържал контакт с всички

участници и ги е подкрепял във вземането на решения и промяна в терапията.

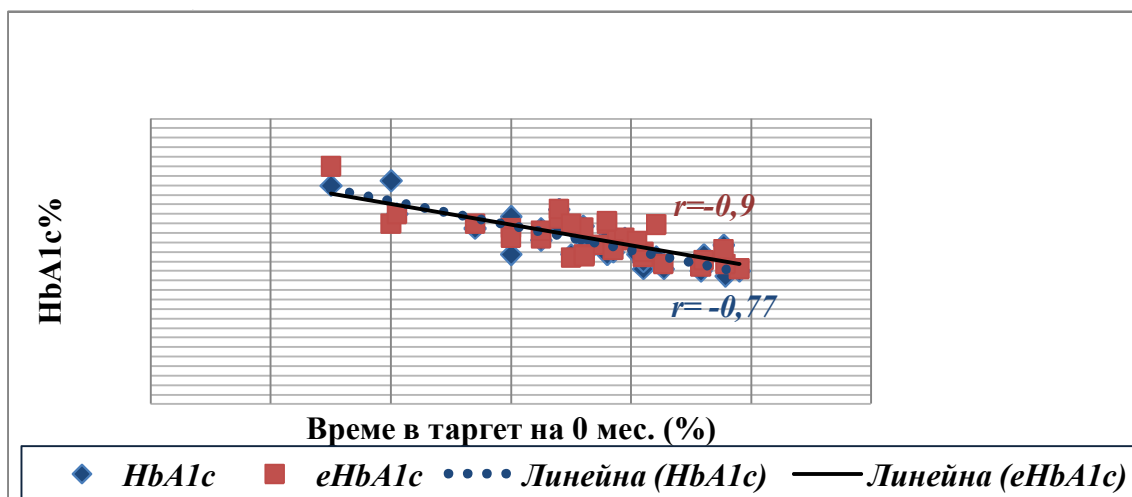
От предложеното участие на 43 семейства с дете/деца с тип 1 ЗД на помпена терапия, използващи постоянно глюкозни сензори, **31 (72,1%)** приеха. От тях 24 деца (77,4%) са на лечение на СУПТ и 7(22,6%) деца на полузатворени системи. Ср. им възраст е $9,3\pm 3,4$ год., като 64,5% са момчета. Средната давност на диабета е $4,9\pm 1,9$ год., а средната продължителност на употреба на сензор $3,0\pm 1,3$ год.

В началото, 52% от участниците са с гликиран хемоглобин под 7,0%, а в края – 55% ($p>0,05$). В края на проучването се наблюдава значимо подобрение на метаболитния контрол (**фиг. 20**) при липса епизоди на тежка хипогликемия или ДКА, налагащи хоспитализация.

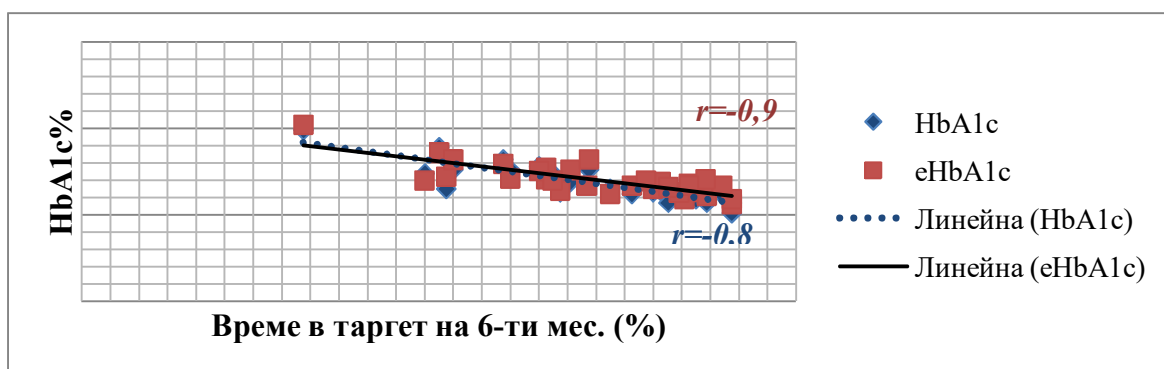


Фиг. 20 Метаболитен контрол, оценен чрез HbA1c.

Проведеният анализ потвърждава силната сигн. зависимост между калкулирания от сензорната система гликиран хемоглобин (eHbA1c%) и рутинно изследвания от кръвна проба ($r=0,9$; $p<0,001$). Метаболитният контрол е в пряка значима обратно-пропорционална връзка с времето, прекарано в таргет (TIR) за целия период на проследяване, като силата на зависимостта даже се увеличава в края. (**Фиг. 21 и 22**)

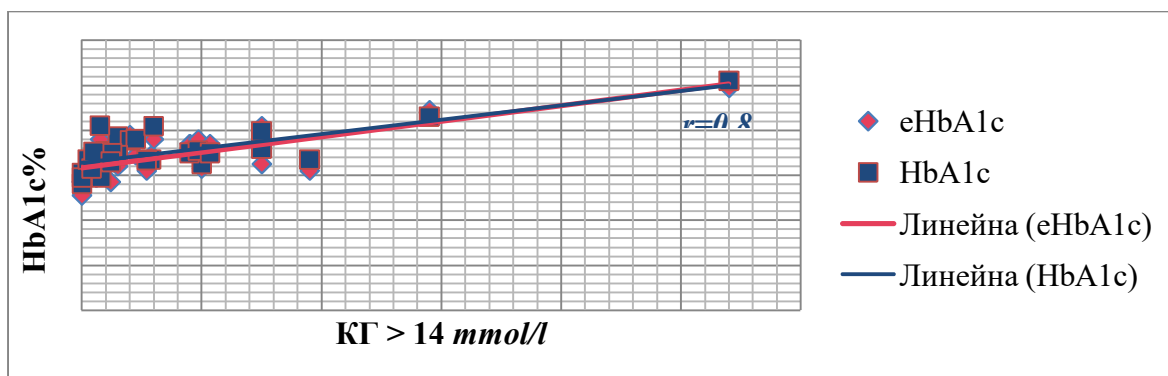


Фиг. 21 Зависимост между HbA1c/eHbA1c и TIR в началото на проучването, $p < 0,0001$.



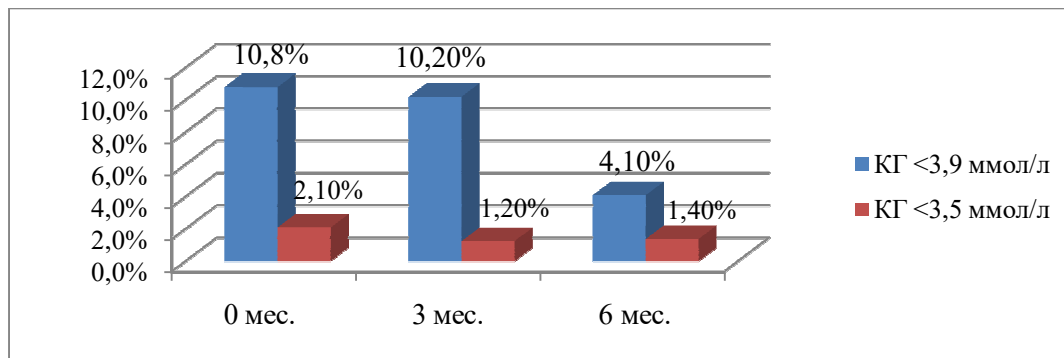
Фиг. 22 Зависимост между HbA1c/eHbA1c и време в таргет в края на проучването, $p < 0,0001$.

Времето, прекарано в значима хипергликемия >14 mmol/l корелира пряко пропорционално с HbA1c% в края на проучването ($r = 0,8$, $p = 0,001$) (фиг. 23)



Фиг. 23 Зависимост между HbA1c/eHbA1c и значима хипергликемия в края на проучването, $p = 0,001$.

Времето, прекарано в лека хипогликемия <3,9 ммол/л се редуцира сигн. в края на проучването - от **10,8% на 4,1%** ($p=0,03$), като този показател не е от основно пряко значение за метаболитния контрол и не се установява корелация с HbA1c. Епизодите на **КГ <3,5 ммол/л** също намаляват с 0,7% на 6-я месец спрямо 0 месец. (*фиг. 24*)



Фиг. 24 Тенденции в хода на проучването при времето, прекарано в хипогликемия.

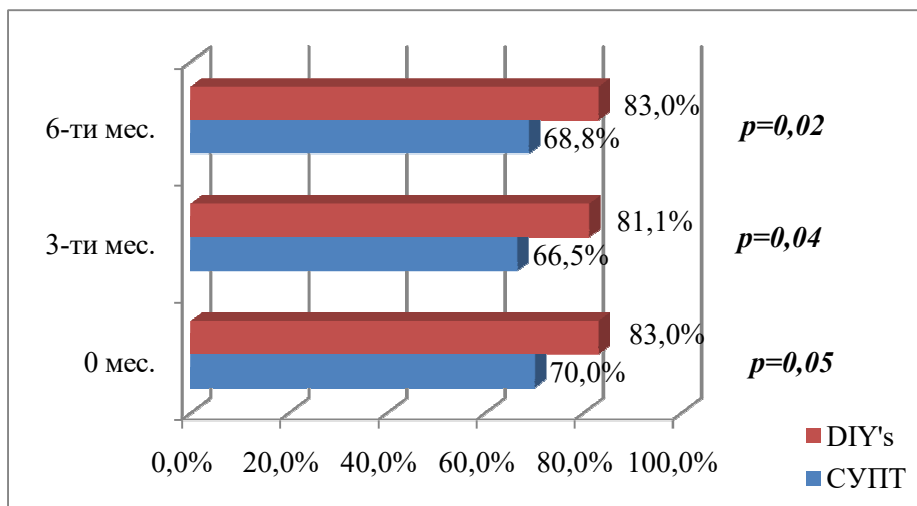
Показателят *коефициент на вариабилност* (CV%) не показва сигнификатна динамика за времето на проучването. Той се запазва трайно под препоръчвания “cut off” от 36%, както следва: изходно – $29,1 \pm 7\%$; 3-ти мес. – $28,0 \pm 8\%$; 6-ти мес. – $28,0 \pm 6\%$.

IV.1.E. Предимства на „do-it-yourself” (DIY) затворена система сред деца и юноши в Детския диабетен център във Варна.

От всички поканени да участват в този поданализ семейства от подпроучване IV.1.D. ($n=43$), участие взеха всички 31 (77,4%) семейства, чието дете е на помпена терапия. Както посочихме по-горе, от тях **77,4%** ($n=24$) провеждат СУПТ, а останалите **22,6%** ($n=7$) използват DIY затворени системи. Не се наблюдават сигнификантни различия между двете групи отн. възрастта ($9,1 \pm 2,01$ с/у $10,1 \pm 2,01$ г.), пола и дневната инсулинова доза (изходно $0,83 \pm 0,2$ с/у $0,76 \pm 0,2$; на 6-я месец $0,75 \pm 0,2$ с/у $0,79 \pm 0,2$).

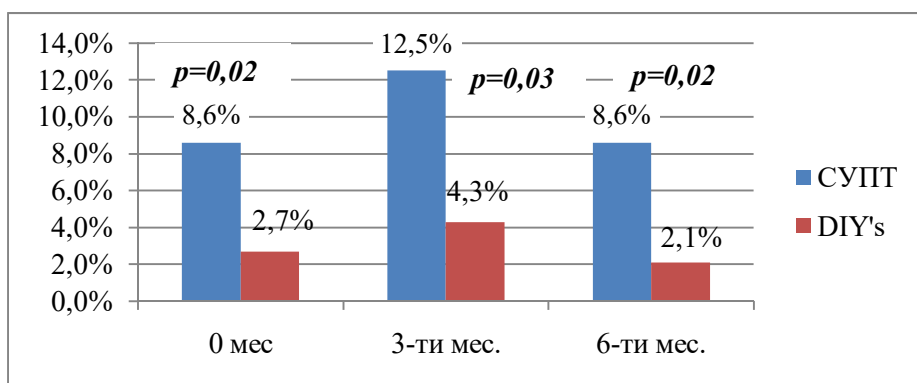
Групата, използваща затворените системи, прекарва значимо повече време в таргет спрямо тази на ИПТ и сензор за целия период на наблюдение.

Тази тенденция е най-изразена на 3-ти и в края на 6-я месец, което е демонстрирано на *фиг. 25*:

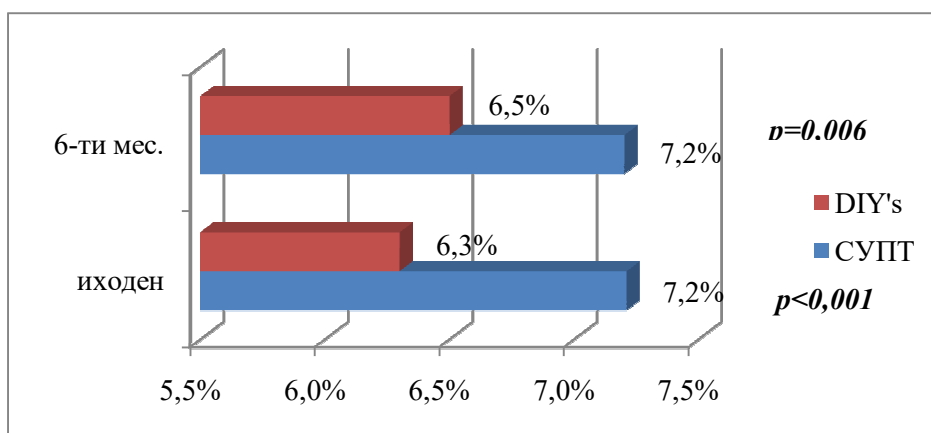


Фиг. 25 Сравнение на TIR спрямо вида на помпената терапия.

DIY системи показват сигнификантни предимства и спрямо времето с $KГ > 14 \text{ mmol/l}$ и метаболитния контрол в края на проучването, които са демонстрирани на **фиг. 26 и 27**.



Фиг. 26 Сравнение на времето, прекарано в сигнификатна хипергликемия, спрямо вида на помпената терапия.

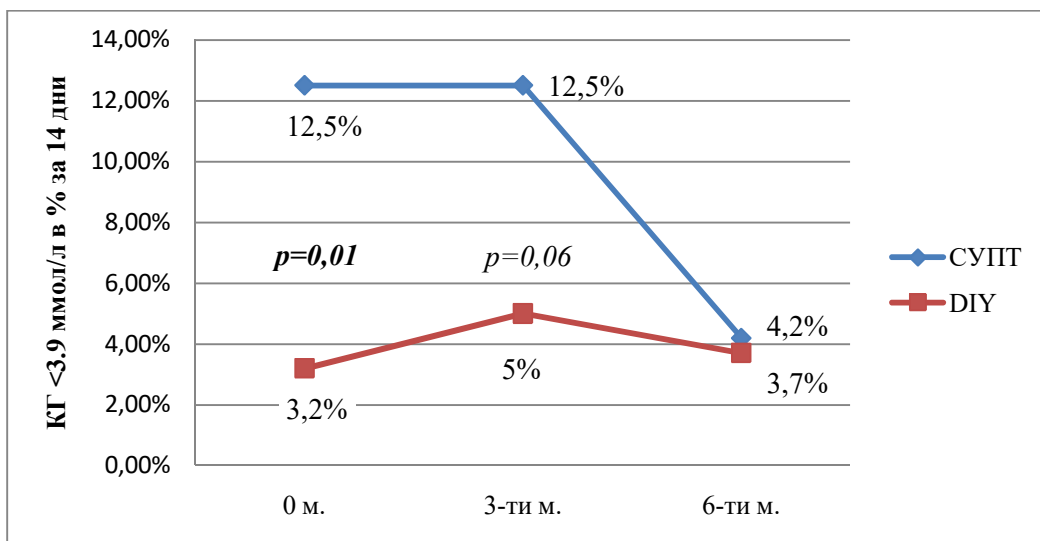


Фиг. 27 Метаболитен контрол, оценен чрез нивото на гликиран хемоглобин.

Изчисленият гликиран хемоглобин на 3-я месец (eHbA1c) отново показва силна зависимост с конвенционално изследвания в началото и в края на изследването, както следва: eHbA1c0/Hb1Ac, $r=0,8$ и eHbA1c/HbA1c, $r=0,74$, съотв.

При всички участници се наблюдават стабилни КГ профили, отчетени чрез CV%, които за 6 мес. период се задържат под референтния международен таргет. Не се откриват значими разлики в коефициента на варибилност в двете групи спрямо вида на терапията. Наблюдава се, макар и несигнификантна, тенденция към подобрене в CV% в групата на СУПТ, докато CV% в DIY групата е стабилен (СУПТ с/у DIY 0 месец – 30% с/у 25%; 3 месец – 29% с/у 25%; 6 месец – 28% с/у 27%, NS). За периода на наблюдение от 6 месеца, не са наблюдавани епизоди на тежки хипогликемии и сред двете групи пациенти.

В групата на затворените системи *общото време, прекрано с КГ < 3,9 mmol/l* в началото е с **9,3% по-малко** от това в помпената група, като в края на проучването двете групи са почти еднакви според този показател. Данните са представени на *фиг. 28*. В края на проследяването времето в хипогликемия (<3,9 mmol/l) значимо се редуцира при пациентите на СУПТ (12,5% 0 мес. vs 4,2% 6-ти мес., $p<0,0001$). Намаляване на времето с **КГ <3,5 mmol/l** се регистрира и в двете групи, като е по-изразено сред СУПТ - от 3,5% на 1,3%, $p=0,3$.



Фиг. 28 Сравнение на времето в хипогликемия под 3,9 mmol/l.

На база на резултатите в подпроучвания IV.Г, IV.Д и IV.Е предлагаме въвеждане на следния приложен панел за проследяване на пациентите на НГМ:

1. Физическите визити при лекаря да бъдат редуцирани на 2х годишно за пациентите със сензори.
2. При пациентите с диабет на постоянно глюкозно мониториране гликираният хемоглобин от венозна кръв да се изследва 2 пъти/годишно, а в останалото време да се използва изчисления от сензора.
3. Задължително 4х годишно да се оценяват: TIR, CV%, време в хипо-/хипергликемия, което е за предпочитане да се извършва дистанционно.
4. През останалото време пациентите да осъществяват виртуален ежемесечен контакт с лекуващия детски ендокринолог/екип.

IV.1.Ж. Сравнителна оценка на качеството на живот на пациентите с тип 1 захарен диабет от 0-18 г.в., които мониторират кръвната глюкоза със сензор или конвенционално с глюкомер.

Участниците, използващи НГМ, които бяха над 8 год. възраст към момента на включване и успяха да попълнят въпросника, са **66,6% (n=32)**. Участие в тази група взеха всички **48** семейства от **IV.1.Г**, като по един родител на дете попълни анкетата. За сравнение на ефекта на постоянната употреба на сензори върху качеството на живот, бе включена контролна група от 32 деца с T13Д, които измерват КГ само с глюкомер. В контролната група, KidScreen 27 въпросник версия деца 8-18 год. бе попълнен от **65,6 % (n=21)**, а родителската версия бе попълнена от 32-ма родители, по един представител от семейство. Демографските характеристики на децата от двете групи са посочени в **табл. 13**. При основната и контролната (без сензори) групи се установява значима разлика само отн. параметъра **гликиран хемоглобин**, като основната група има по-добър контрол ($HbA1c_{CGM(+)}$ vs $HbA1c_{CGM(-)}$: **7,4% vs 8,0%, p=0,008**). Параметрите възраст, давност на диабета, вид на терапията не показват значими разлики.

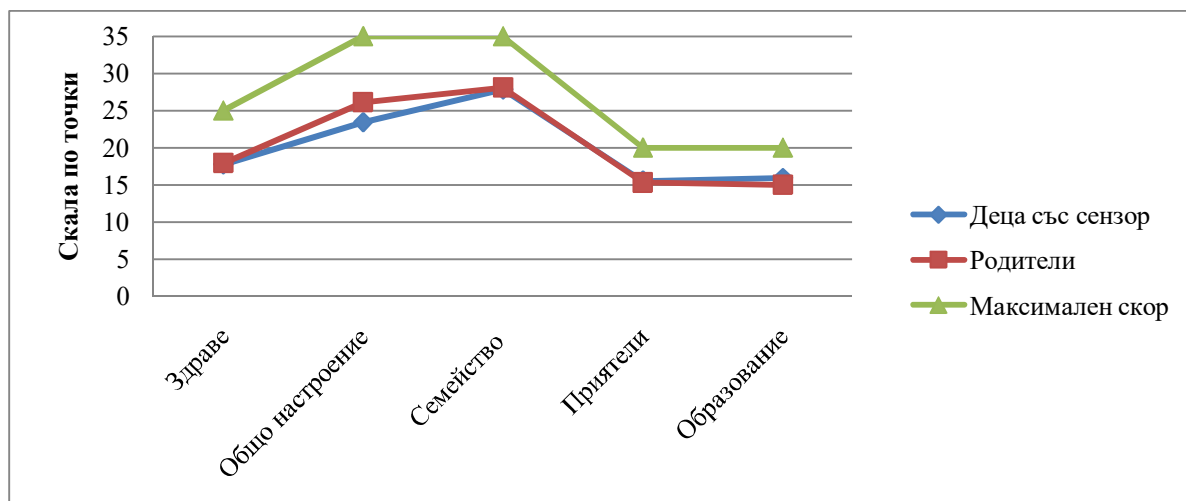
Табл. 13 Разпределение на участниците (деца) по демографски и клинични показатели

Показатели	Участници със сензори (основна група)	Участници без сензори (контролна група)
Общ брой деца	32	21
Възраст (год.):		
• Средна	11,6±2,3	13,2±2,6 г.
• 8-11 г.в.	14 (43,8%)	6 (28,5%)
• >11 г.в.	18(56,2%)	15(71,5%)
Пол		
• Момчета	17 (53%)	11(52,3%)
• Момичета	15 (47%)	10 (46,7%)
Давност на диабета		
• ≤ 5 г.	18 (56,2%)	14 (66,7%)
• > 5 г.	14 (43,8%)	7 (33,3%)
HbA1c (%)		
• ≤ 7,0%	20 (62,5%)	5(23,8%)
• > 7,0%	12 (37,5%)	16 (76,2%)
Инсулинова терапия		
• МДИ	19 (59,4%)	16 (76,2%)
• Помпа	13 (40,6%)	5 (23,8%)

В основната и контролната група въпросниците за родители бяха попълнени предимно от майки - 85,4% (n=41) с/у 93,8% (n=30), съотв. в основна и контролна групи. В двете групи половината от родителите са с висше образование. Всички участници с Т13Д без сензори имат

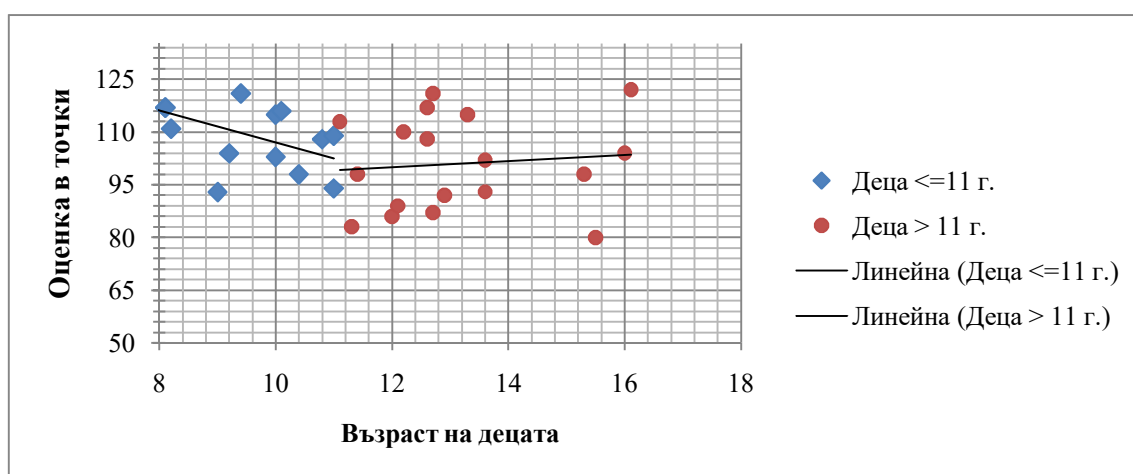
бипарентни семейства, докато в CGM групата 7 семейства се състоят от един родител.

При сравнение на общата оценка за качество на живот (quality-of-life score, QoLs) в основната група, децата дават малко по-добра оценка в сравнение с родителите си ($104,3 \pm 12,5$ vs $102,4 \pm 16$ от 135 възможни точки при значителна, макар и несигниф. корелация, $r=0,57$, $p>0,05$). Не се наблюдаваха значими разлики спрямо различните раздели на въпросника между мнението на децата и родителите. (фиг. 29)



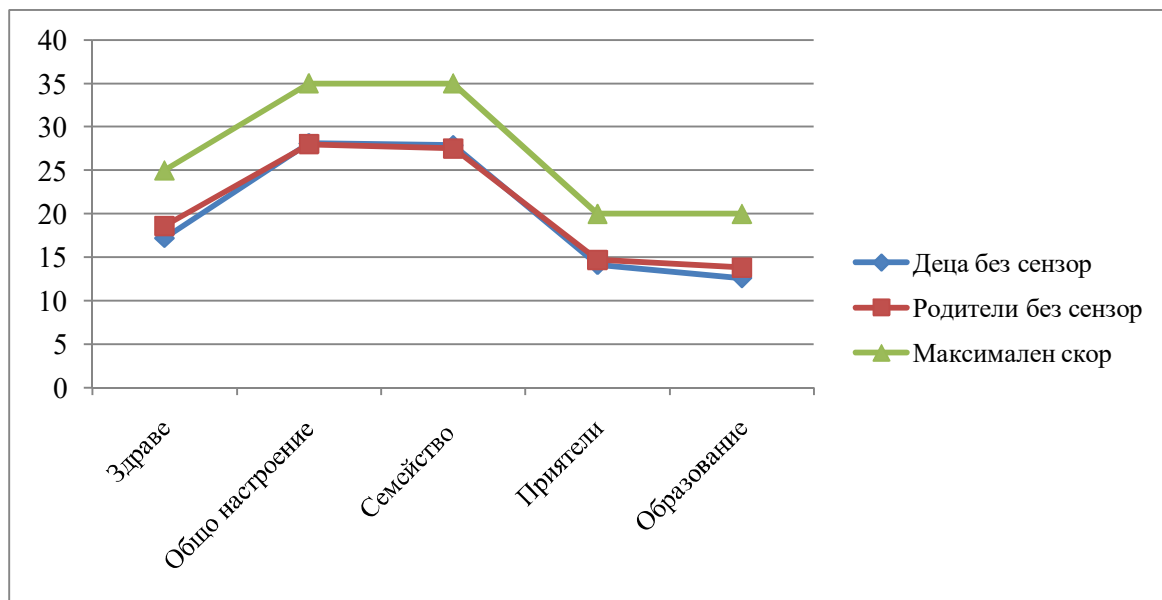
Фиг. 29 Оценка спрямо отделните области за оценка от въпросника.

Положителна несигнификатна връзка се регистрира между оценката на секциите „Здраве” ($r=0,57$) и „Образование” ($r=0,66$) между родители и деца. След провеждане на регресионен анализ сред детската група се установи значимо по-добро качество на живот в групата до 11 г. ($r=-0,55$, $p=0,05$). (фиг. 30)



Фиг. 30 Връзка между качеството на живот и възрастта на участниците-деца, $r=-0,55$, $p=0,05$

Деца в групата без сензори и родителите им имат почти еднаква обща оценка на QoLs, както следва, съответно: $98,9 \pm 12$ т. и $98,8 \pm 11,7$ т. от максимален скор 135 т. Тази корелация ($r=0,7$) се запазва и за различните раздели на анкетата (фиг. 31)



Фиг. 31 Оценки според разделите на въпросника.

По отношение на влиянието на показателите пол, давност на диабета, HbA1c% и вид на инсулиновата терапия върху QoLs, не се установиха сигнификатни корелации, както е показано на **табл. 14**

Табл. 14 Влияние на демографски и клинични фактори върху QoLs на децата.

Фактори деца	QoL в точки	p
Пол		
➤ Момичета	$105,2 \pm 12,3$	NS
➤ Момчета	$104,2 \pm 12,7$	
Давност на диабет		
➤ ≤ 5 год.	$102,2 \pm 11,4$	NS
➤ >5 год.	$107,6 \pm 13,9$	
Възраст		

➤ 8-11 г.	110±10,1	
➤ >11 г.	101±13,5	
Семейство с:		
• един родител	102±14,2	NS
• двама родители	105±12,1	
Вид инсулинова терапия		
➤ МДИ	102,2±9,6	NS
➤ Помпи	107,6±14,3	
Гликиран хемоглобин		
➤ ≤ 7.0%	106,5±12,2	NS
➤ > 7.0%	102±12,6	

В *таблица 15* са посочени данни за изследваните фактори, които могат да окажат влияние при оценката на QoL score на родителите.

Табл. 15 Демографски и клинични фактори при QoLs - родители.

Фактори родители	QoL в точки (QoLc)	p
Образование:		
• Висше	104,8±15,6	NS
• Средно	98,8±14,8	
Давност на диабет		
➤ ≤ 5 год.	100±18,2	NS
➤ >5 год.	105,2±12,3	
Семейство с:		
• един родител	99±19,2	NS
• двама родители	103±15,2	
Вид инсулинова терапия		
➤ МДИ	102,4±15,7	NS
➤ Помпи	102,4±16,3	
Гликиран хемоглобин		

➤ ≤ 7,0%	104,5±13,7	NS
➤ > 7,0%	99,7±16,6	

Въпреки липсата на статистическа значимост, фактори, които допринасят за по-добро качество на живот според родителите, са по-високо ниво на образование на родителите, бипарентните семейства, давност на диабета под 5 години, постигната целева стойност за гликиран хемоглобин.

При децата се припокриват показателите **тип семейство** и **HbA1c <7,0%**, но от значение за по-висок скор също така са женският пол, възраст под 11 години, давност на T13Д над 5 години, помпена терапия.

При децата без CGM системи значим фактор за QoLs се оказва **давността на диабета**. При пациентите с по-малка давност качеството на живот е по-добро с 10,9 т. (102,6±13,1 vs 91,7±13,1 т., p=0,05). Характеристиките *пол, възраст, вид на терапията* (МДИ или помпа), както и *метаболически контрол* не оказват статистически значимо влияние върху резултатите. При изследваната контролна група факторът **семейство** не е възможно да се оцени, тъй като всички участващи семейства се състоят от двама родители. (табл. 16)

Табл. 16 Демографски и клинични фактори, влияещи върху качеството на живот – деца.

Фактори деца	QoLs в точки	p
Пол Момичета	98,4±12,9	NS
➤ Момчета	99,6±12,3	
Давност на диабет		P=0,05
➤ ≤ 5 год.	102,6±13,1	
➤ >5 год.	91,7±6,6	
Възраст		NS
➤ 8-11 г.	100,1±14,7	
➤ >11 г.	98,2±11,7	
Вид инсулинова терапия		NS
➤ МДИ	98,8±8,2	
➤ Помпи	99±13,1	

Гликиран хемоглобин		
➤ ≤ 7.0%	100,4±9,4	NS
➤ > 7.0%	98,5±13,8	

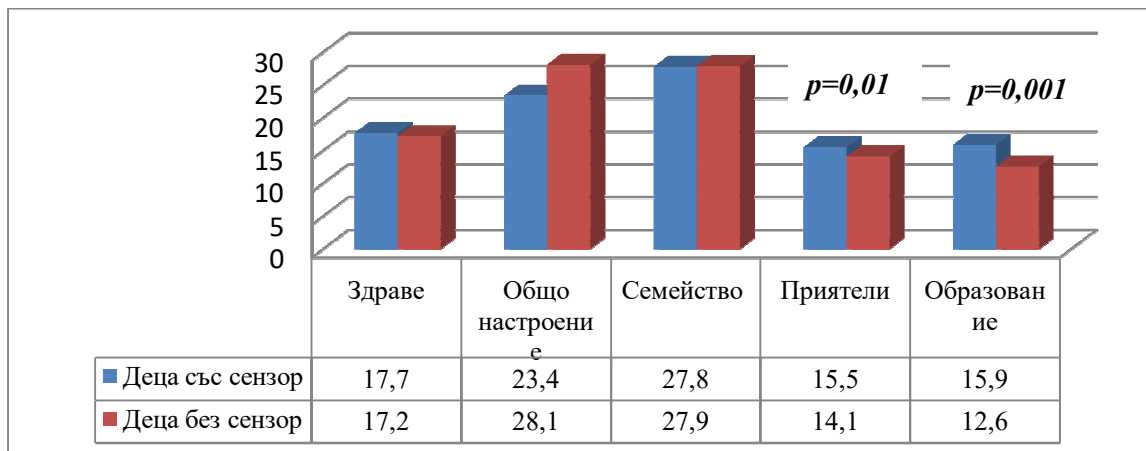
При оценка на влиянието на същите фактори сред родителите, както и при децата, не се установява сигнификатно влияние на пола и вида на инсулиновата терапия върху общата оценка на QoL. Параметрите като **образование, давност на диабет и ниво на HbA1c**, обаче, се оказват значими детерминанти при родителската оценка. (табл. 17)

Табл. 17 Демографски и клинични фактори, оказващи влияние върху QoLs – родители, контролна група.

Фактори родители	QoLs в точки	p
Образование:		0,0005
• Висше	104,8±9,3	
• Средно	91,5±10,4	
Давност на диабет		0,008
➤ ≤ 5 год.	102,2±10,3	
➤ >5 год.	90,8±11,4	
Вид инсулинова терапия		NS
➤ МДИ	97,7±12	
➤ Помпи	102,9±10,6	
Гликиран хемоглобин		0,02
➤ ≤ 7,0%	106±12,3	
➤ > 7,0%	95,6±6,2	

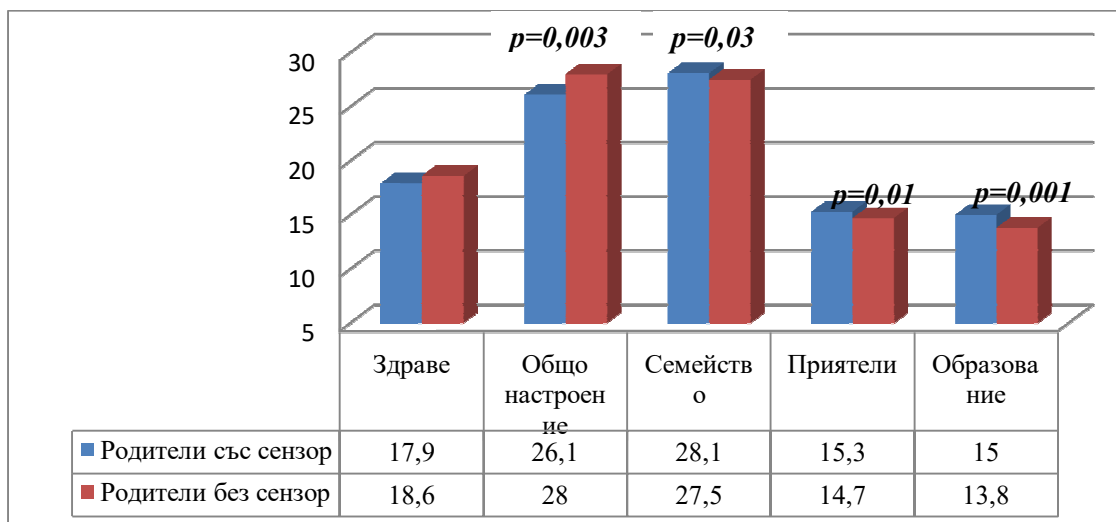
Между общите оценки за QoL на децата и родителите в сравняваните групи няма значима разлика, като все пак в групата, която използва CGM системи, те са по-високи (104,3 с/у 98,9 деца и 102,4 с/у 98,8 родители, съотв. със и без сензор, $p>0,05$).

Децата, използващи НГМ, имат сигнификатно по-добро точкуване в раздели „Приятелите“ и „Образование“, докато в останалите сфери имат сходни оценки. (фиг. 32)



Фиг. 32 Сравнение по разделите между контролна и основна група – деца

Според родителското мнение, децата от контролната група имат сигнификатно по-добър скор в раздел „Общо настроение“, както следва - **28 точки с/у 26,1 точки, $p=0,03$** . В останалите секции родителите на децата от сензорната група показват значимо по-добри резултати относно QoLs. (Фиг. 33)



Фиг. 33 Качество на живот на децата според родителското мнение в двете групи.

ИЗВОДИ:

1. През 2015г. грижите за децата с тип 1 захарен диабет в детските градини от страна на персонала са недостатъчни до липсващи според родителите. Три четвърти от родителите сами се грижат през деня за децата си в детските заведения.
2. Въвеждането на помпената терапия в лечението на детския диабет подобрява сигнификатно метаболитния контрол още в първите 18 мес. ($p=0,0001$), без да повишава риска от остри усложнения.
3. Организираното дистанционно наблюдение на пациентите с тип 1 ЗД чрез е-мейл, телефон и съобщения допълнително сигнификантно подобрява метаболитния контрол.
4. Въпреки липсата на реимбурсация на глюкозните сензори в страната, те са добре възприети сред децата с тип 1 ЗД и техните семейства, като употребата им стръмно расте. Само за 1 година (2017-2018г.) броят на участниците, които използват постоянно CGM, се е увеличил 2 пъти.
5. Децата и юношите, които са на помпена терапия, използват по-често и по-продължително сензорите спрямо пациентите на конвенционално лечение (МДИ). Участниците, които използват CGM постоянно, имат значително по-добър метаболитен контрол, независимо от вида на инсулиновата терапия (помпа или МДИ).
6. Според родителите, системите за непрекъснато глюкозно мониториране са предпочитана технология поради няколко основни причини: оптимизиране на инсулиновата терапия, намаляване на епизодите на хипогликемии и КГ вариабилност, по-голяма независимост на детето, възможност за дистанционно наблюдение от родителите и постигане на по-добър HbA1c.
7. Шест месеца след въвеждането употребата на глюкозен сензор (CGM) сред деца и юноши с тип 1 ЗД се наблюдава значимо подобрение в метаболитния контрол (HbA1c), като за същото време относителният дял на участниците с HbA1c < 7,0%, нараства с една пета.
8. Съществува силна сигнификантна корелация между измерения конвенционално гликиран хемоглобин и калкулирания от сензора на 3 месец от проследяването eHbA1c, което позволява той да се използва при оценката на контрола на пациентите.

9. Коефициентът на кръвно-глюкозна вариабилност (CV%) остава трайно под 36% при непрекъснато използване на CGM, като сред пациентите на помпена терапия този показател е по-нисък спрямо тези на конвенционална терапия (МДИ). Времето в таргет (TIR) е в обратна зависимост с нивото на HbA1c и не зависи от продължителността на сензорната употреба, като остава трайно над целевите 70% при всички пациенти със сензор в изследваната група.

10. Времето в хипогликемия под 3,9 mmol/l стабилно се задържа около и под международно предложения таргет от 4%. Участниците на помпена терапия прекарват почти 3 пъти по-малко време с КГ < 3,9 mmol/l спрямо МДИ, като не се наблюдава повишен риск от тежки хипогликемии.

11. Времето, прекарано в хипергликемия (>14 mmol/l) все още е над 5% и значимо преобладава над времето с КГ <3,9 ммол/л. Хипергликемиите пряко и значимо се отразяват на HbA1c по време на цялото проследяване, като не се наблюдава повишен риск от ДКА при пациентите на иновативна терапия.

12. Силната значима връзка на CGM показателите с метаболитния контрол ги определя като подходящи за въвеждане в допълнителен панел в рутинното наблюдение на пациентите с диабет, които постоянно използват сензор. Като изчисленият HbA1c (GMI), времето в таргет (TIR), коефициентът на вариабилност (CV%) и времето в хипергликемия са с най-голямата тежест при провеждане на оценката.

13. “Do-it-yourself” затворените системи допълнително подобряват метаболитния контрол спрямо сензор-усилената помпена терапия. DIY’s увеличават времето, прекарано в таргет, значимо редуцират времето, прекарано в хипергликемия и хипогликемия на фона на стабилен КГ профил.

14. Децата и юношите с Т13Д, използващи CGM, имат по-добро качество на живот за сметка основно на подобрение в социалната сфера. Не се откриват различия между мнението на децата и родителите.

15. Основни фактори, които оказват влияние върху качеството на живот при пациенти на CGM, са: възраст, пол, давност на диабета, метаболитен контрол (гликиран хемоглобин), образование на родителите, брой родители в едно семейство и вид на терапията/ползването на сензор.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Настоящото изследване за първи път у нас оцени грижата на децата в детските градини в зората на въвеждане на новите технологии в лечението на диабета. Неговите резултати подпомагат законови мерки за промяна в училищната диабетна грижа, както и популяризиране на международно предлаганите мерки за грижи в училищата и първи стъпки за разрешаване на проблема на национално ниво.

2. За първи път у нас и в международното научно пространство са представени резултати от лечението на добре контролирани български педиатрични пациенти, използващи иновативни технологии при лечението на тип 1 ЗД.

3. За първи път у нас се доказват ползите от близкото наблюдение и честа връзка с лекуващия екип при помпена терапия, водещи до значимо подобрение в метаболитния контрол.

4. Настоящата работа за първи път в рамките на страната оценява честотата на употреба на глюкозните сензори в динамика. Резултатите са предоставени при предприемане на действия и вземане на решения на национално ниво отн. реимбурсацията им.

5. За първи път у нас се оценяват ползите от постоянна употреба на CGM системи сред българските деца, вкл. отличната корелация на eHbA1c и конвенционално изследвания HbA1c. Установена е ролята на иновативните сензорни показатели „време в обхват”, „време в хипогликемия”, „време в хипергликемия” в контрола на български пациенти, както и е уточнен най-спешния таргет за подобрение в контрола и намаляване на бъдещите усложнения – времето в хипергликемия >14 mmol/l.

6. За първи път са предложени промени в рутинното диспансерно наблюдение на децата с диабет, ползващи технологични средства при лечението си.

7. За първи път в България е оценено качеството на живот на пациентите с тип 1 ЗД под 18 год. възраст с различни видове терапия от тяхна гледна точка и от тази на родителите им чрез въпросника KidScreen 27, преведен и достъпен и за бъдещи изследвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С настоящия труд се надяваме да сме създали допълнителни предпоставки за подобрене на цялостната грижа за децата и юношите с диабет в България, която да им осигури живот максимално приближаващ се до този на техните здрави връстници.

Нарастващата честота на Т1ЗД в детска възраст, най-изразена в предучилищна възраст, води от своя страна до очаквано увеличаване на броя на децата с диабет, които ще посещават детски заведения и училища. Към момента на провеждане на проучването за детските градини (2015 г.) в България все още персоналът и материалната база на тези институции не е достатъчно подготвен, като липсва ясна законова регулация за разпределението на грижите за деца с хронични заболявания между институциите и семействата. Тези факти от своя страна водят до: увеличаване на стигмата за детето с диабет, голямо разминаване между грижите в семейната и обучителната среда, повишаване на стреса сред родителите при осигуряване на дистанционното наблюдение и необходимостта от по-квалифицирани кадри. Макар и с малко на брой участници, нашето проучване е представително за грижите на децата и юношите с диабет в Европа за времеви интервал на провеждане.

В последващите години благодарение на усилията на детските ендокринолози, пациентски и обществени организации, настъпиха законови промени, които осигуряват подпомагаща грижа от медицинския персонал в учебните заведения. Желанието на екипа да подобри условията на живот на децата с диабет при протичането учебно-възпитателните процеси на територията на Варненска област, доведе до започване на Програма за училищна грижа за децата с диабет и редки болести, съвместно с Общината. В същото време, през 2019 г. на национално ниво след разискване от експертен борд бяха въведени нови мерки, свързани със: създаване на индивидуален план за грижа за всяко дете с диабет, провеждане и предоставяне на международните препоръки на ISPAD на обгрижващия персонал, снабдяване на базите за обучение с Глюкагон и продължаващо обучение на медицинския персонал.

Липсата на дефинитивно излекуване на диабета в детска и юношеска възраст към момента и в същото време стремежът към оптимален метаболитен контрол, довеждащ до минимум риска от остри усложнения и до максимално отлагане на дългосрочните такива, са движещата сила за развитието на съвременната диабетология. най-показателни в това отношение са последните две десетилетия, през които изключително бързо

новите технологии и дистанционното наблюдение се превърнаха в ежедневие за пациентите, семействата и техните лекуващи екипи. В световен и национален мащаб примери за това са създаването на нови по-съвършени инсулини, нарастващата честота на употреба на системите за непрекъснат глюкозен мониторинг и непрекъснатата подкожна инсулинова инфузия, чието усъвършенстване е в основата на създаването на хибридните затворени системи („изкуствен панкреас“) и он-лайн платформи/софтуери за споделяне на данните между пациент и лекар. Предимствата на този иновативен подход за лечение на децата и юношите с тип 1 ЗД са: постигане на повече време в нормогликемия, без да се увеличава риска от тежка хипогликемия и ДКА, подобряване на качеството на живот на пациентите и техните семейства и намаляване на риска и отдалечаване на хроничните усложнения на диабета.

Нашата страна, макар и с по-бавни темпове, следва световната тенденция за инкорпориране на новите технологии в лечението на диабета в детска възраст, пример за което е пълната реимбурсация на помпената терапия (2016г.) и бързите темпове на нарастване на честота на сензорна употреба при почти пълна липса на регистрация и на финансово покритие от здравната система. Тук непременно искаме да отбележим изключително навременното и пълно усвояване на всеки доказал предимства нов диабетен медикамент от нашата страна – не само касаещ лечението на децата, но и на възрастните.

От проведените изследвания в настоящия труд е очевидно, че употребата на CGM системите при деца и юноши с тип 1 ЗД има позитивен ефект не само за оптимизиране на терапията, но и за осигуряване на по-добро качеството на живот. Това само по себе си води до по-малко напрежение и стрес сред родителите и обгрижващия персонал. Тези факти обуславят необходимостта от провеждането на въвеждането на иновативен подход за оценка на пациентите, използващи нови технологии и провеждането на по-мащабни проучвания за доказване на ефективността им сред българската популация с диабет. На база на международните препоръки, настоящите резултати и технически възможности, ние предлагаме промяна в подхода за проследяване на пациентите с диабет под 18 год. възраст на непрекъснат глюкозен мониторинг, който сме изложили подробно по-горе. Няма как при такова бурно развитие на терапевтичните технологии грижата за децата с диабет да не се промени и адаптира – иначе рискуваме здравната система да се превърне изцяло в контролиращ процеса на реимбурсация инструмент, без добавена лечебна и здравна

стойност както за пациентите и техните семейства, така и за професията и обществото. Няма как лекарите-диабетолози да не са запознати с техническите възможности за подобрене в контрола на иновациите, с техните все още слаби страни и грешки, защото така лекарите губят авторитет и от съратници в добавяне на здраве за своите пациенти, рискуват да се превърнат в чиновници, изписващи медикамент и консуматив. В целия свят процесът на адаптация към новостите тече с бърза скорост и ние не бихме искали нашата здравна система да изостава.

Настоящите изследвания доказват, че с разширяване на употребата на сензори и осигуряване на тяхната пълна регистрация и реимбурсация, ползите им ще стават достъпни за все по-голям дял от българската диабетна популация, а резултатите от употребата им все по-добри. С това, с внедряването на възможностите на новите диабетни технологии в изискванията за диабетен контрол и с адаптацията на лечителите към тях ще се осигури и все по-широко подобрене в диабетния контрол и особено в бъдещето на децата и младите хора с диабет.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ/СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Статии

1. **Баздарска Ю.,** Р. Рибаров. Предимства на помпената терапия при тип 1 диабет в детска и юношеска възраст. *Ендокринология*, 2016; 1: 3-7
2. **Баздарска Ю.,** Йотова В., Младенов В., Бояджиев В., Галчева С., Йорданова Н. Непрекъснат глюкозен мониторинг - предимства и ползи при лечението на диабет в детската възраст. *Наука Ендокринология*, 2017; 3: 23-27
3. **Bazdarska Y.,** Iotova V., Mladenov V., Boyadzhiev V., Stoicheva R., Galcheva S., Bocheva Y. Advantages from “do-it-yourself” loops among children and adolescents in Varna’s Diabetes Center. *Scripta Sci Medica* 2019;51(3):54-61.

Съобщения

1. **Баздарска Ю.,** Йотова В., Бояджиев В., Младенов В., Стойчева Р., Галчева С., Великова Е., Мустафова М., Димова Г., Атанасова Г. Начални резултати от прилагане на инсулинова помпена терапия в Детския диабетен център във Варна. XII- и Юбилеен Конгрес по Ендокринология, 8-11.10.2015 г., Пловдив,
2. **Bazdarska Y.,** V. Iotova, V. Mladenov, V. Boyadzhiev, S. Galcheva, R. Stoycheva. Initial results from introduction of insulin pump therapy at Children’s Diabetes center in Varna *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016, 18(S1): A-1-A-140. doi:10.1089/dia.2016.2525
3. **Bazdarska Y.,** Stoicheva R, Vuleva N, Iotova V. Kindergarten diabetes care for the toddlers with type 1 diabetes (T1D) according to parents’ views. Abstracts of the 42nd Annual Meeting of ISPAD, 26-29 Oct 2016. *Pediatr Diabetes* 2016, 17 (Suppl. 24): 128 (P252).
4. **Bazdarska Y,** Iotova V, Mladenov V et al; National Survey of Usage of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents at Non Reimbursed Setting; 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Athens, Greece, 27-29 September, 2018: Abstracts. *Horm Res Paediatr* 2018;90(suppl 1): P-1- 076

5. **Bazdarska Y**, Iotova V, Mladenov V, Boyadzhiev V, Stoicheva R, Galcheva S. Advantages from “Do-it-yourself” loops among children and adolescents at Varna Diabetes Center. Closed-loop algorithm. Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference. 19-22 February 2020, Madrid, Spain. Diab Technol & Therapeutics 2020, 22 (Suppl. 1), Abstract ID 749. Doi: [10.1089/dia.2020.2525.abstracts](https://doi.org/10.1089/dia.2020.2525.abstracts)

С благодарности

на всички деца, техните семейства, които взеха участие;

на Фонд „Наука” към МУ-Варна за финансиране на проучването;

на УМБАЛ „Св. Марина”-Варна, за осигуряване на условия за извършване на изследванията;

на научния ми ръководител ***проф. д-р Виолета Йотова, дмн***;

на проф. Орит Пинкас-Хамиел, дм;

на проф. Карин Ланге, дм;

на колегите, без които тази работа нямаше да бъде факт!