

РЕЦЕНЗИЯ**НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

на д-р Юлия Руменова Баздарска, на тема „Иновации за подобряване на успехите в лечението на деца и юноши с диабет“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление **7.1 Медицина**, по научната специалност „Педиатрия“.

Научен ръководител: проф. д-р Виолета Йотова, дмн

Рецензент:

доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, дм, ендокринолог, доцент към УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна, определена със Заповед № Р-109-143/22.04.2020 и на основание на Протокол № 1/24.04.2020.

Кратки биографични и професионални данни:

Д-р Юлия Руменова Баздарска завършва медицина през 2013 г. в МУ-Варна, в периода 2014-2018 г. е редовен докторант към Катедрата по педиатрия, МУ-Варна. През 2013 и 2015 е била хоноруван преподавател към Катедрата по физиология, МУ-Варна. От 2016 г. до момента е специализант към Първа детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. От 2017 г. до момента е асистент по педиатрия, МУ-Варна. През 2014 г. е провела обучение в Клиника по детска ендокринология и диабетология, The Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Israel. Владее английски език.

1. Актуалност на проблема:

Технологичният напредък оказва огромно влияние върху управлението на тип 1 захарен диабет, като използваните нови устройства осигуряват непрекъснатата подкожна инсулинова инфузия (често наричана инсулинова помпена терапия), непрекъснатото

глюкозно мониториране, и включват също и най-скорошните системи, които комбинират инсулинови помпи и мониториране с автоматично инсулиново въвеждане, базирано на алгоритъм. Новите технологии показва клинична стойност, чрез оптимизиране на гликемичния контрол и намаляване риска от хипогликемии, особено при пациенти с тип 1ЗД, които са със значимо повишен гликиран хемоглобин и анамнеза за чести хипогликемии.

Според едни от водещите специалисти в областта на новите технологии в диабета, в следващите пет години се очаква толкова голям напредък, колкото е имало в последните пет години, основно касаещ подобрения в непрекъснатото глюкозно мониториране и наличие на повече възможности за автоматично инсулиново доставяне. Във връзка с това се налага и нуждата от специалисти с компетентни знания и опит в тази област, както и обобщени резултати от проучвания с новите технологии.

Всичко това определя избраната тема като актуална и изключително ценна, още повече поради ограничените до липсващи данни в страната за ефективността на иновациите при тип 1 захарен диабет в детско-юношеска възраст.

2. Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е разработен в **195** стандартни страници и е онагледен с **21** таблици и **40** фигури. Съдържанието е подходящо структурирано и балансирано в отделните части и е представено от: **литературен обзор, цел и задачи, собствени проучвания** (участници и методи, методи за медико-статистическа обработка на данните, резултати), **обсъждане, основни изводи, приноси, заключение, научни публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд, приложения и книгопис**. Библиографската справка съдържа **291** заглавия, от които 8 на кирилица и 283 на латиница. Стилът е много добър, ясен, с коректно обсъждане на данните и изводите.

2.1 Литературен обзор

Литературният обзор дефинира прецизно клиничната значимост на проблема, разглеждат се обстойно различни особено актуални аспекти и проблеми, някои от които все още неразрешени.

Направен е подробен преглед на характеристиката на диабета в детска възраст в началото на 21-ви век., иновативното лечение на тип 1 захарен диабет при деца и юноши (иновативни инсулинови препарати, инсулинова помпена терапия), разгледани са различните системи за непрекъснато глюкозно мониториране и съвременните параметри за оценка на гликемичния контрол и др. Специално внимание е отделено на качеството на живот при деца и юноши с диабет и техните семейства и начините за оценяването му.

Въз основа на съвременната литература и нейния критичен анализ са очертани и предпоставките за настоящото изследване - нарастваща честота на Т1ЗД, особено в най-малката възрастова група (0 до 5 г.), предимствата, които доставят редицата иновации (инсулинови помпи и сензори) за оптимизиране на инсулиновата терапия, овладяване на кръвно-глюкозната вариабилност, подобряване на метаболитния контрол, подобряване на качеството на живот на пациентите и техните семейства и др. Особено важни предпоставки за проучването са ограничените до липсващи данни в страната за ефективността на иновациите при тип 1 захарен диабет в детско-юношеска възраст.

2.2 Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е точно формулирана: „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.“ Поставените 8 задачи са основно аналитични и конкретизирани, като следват логично целта.

2.3 Участници и методи:

За целите на научното проучване д-р Баздарска провежда всички проучвания 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. Всички изследвания в настоящата работа са извършени в периода 2015-2019 год. Научната разработка включва пет подпроучвания, чиито участници са представени за по-голяма яснота в рецензията в раздела „Резултати“.

Методите на проучването, включително статистическите, са оптимално и прецизно подбрани и позволяват да се отговори на поставените задачи и да се обработят данните.

2.4 Резултати:

Резултатите от проучването са подробно представени в **седем** подраздела, озаглавени съответно, изброени по-долу:

III.1.A. Грижа за децата с тип 1 захарен диабет в детските градини според

родителската гледна точка:

Обобщени са данните от въпросници, попълнени от 13 родители, чиито деца с Т13Д са на средна възраст $5,75 \pm 1,5$ год., и средната давност на диабета $2,52 \pm 1,9$ год. Всички деца провеждат инсулинова аналогова терапия, малко над половината от тях я прилагат чрез помпена терапия, и са със сравнително оптимален гликемичен контрол (среден HbA1c $7,55\% \pm 0,74\%$) според международните препоръки за конкретното време. 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 $\frac{1}{2}$ ден, а 23% от децата са придружени от родител през целия ден.

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

Група от 34 деца с Т13Д (26 момчета и 8 момичета) на помпена инсулинова терапия, на средна възраст $8,0 \pm 4,7$ г., с давност на диабета $3,6 \pm 2,6$ г. и средна продължителност на

помпената терапия $17,8 \pm 14,8$ мес. е проследена за период от 18 мес. Установено е значимо спадане на HbA1c в края на проследяването спрямо този преди започване на помпена терапия – от $9,5 \pm 2,0\%$ на $7,3 \pm 1,4\%$ ($p=0,0001$). Особено впечатлява резултата за децата под 6 год. възраст, при които се наблюдава спад на гликирания хемоглобин над 3 % ($10,1\%$ спр. $6,9\%$, $p=0,01$). Отчита се значимо по-добър контрол при тези семейства, които комуникират редовно с центъра.

Наблюдаваните 34 деца към момента на проследяването представляват 15,5% от всички диспансеризирани към Детския диабетен център на УМБАЛ „Св. Марина“ пациенти от 0 до 18 год. възраст. Какъв е делът им обаче спрямо всички диспансеризирани към центъра пациенти на помпена инсулинова терапия?

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

Изследването включва **две национални проучвания**, извършени през 2016/2017 и 2017/2018, с анализирани данни от 110 и 354 участника съответно.

В първото национално проучване, **61,8%** ($n=68$) от децата са използвали глюкозен сензор поне веднъж, а от последните **66,2%** ($n=45$) го употребяват непрекъснато. Сред тези на постоянно глюкозно мониториране почти по равно са на НПИИ (51%) и МДИ. Относителният дял на постоянно употребяващите сензор сред пациентите на ИПТ обаче е 7 пъти по-голям от този сред пациентите на МДИ. Установен е значимо по-добър HbA1c при пациентите на НГМ, спрямо тези, които никога не са употребявали подобни системи (**$7,11 \pm 1,7\%$ vs $7,95 \pm 2,6\%$** , $p=0,03$). Не е намерена сигнификатна разлика в гликемичния контрол при употреба на сензор между ИПТ и МДИ (**$7,46 \pm 1,1\%$ с/у $6,77 \pm 2,3\%$** , $p=0,13$), дори е установена тенденция към по-нисък HbA1c при пациентите на МДИ, прилагачи сензор. Пациентите на МДИ и сензор показват значимо по-нисък HbA1c, спрямо тези на МДИ без сензор (**$6,77\%$ спр. $7,95\%$**).

Родителското мнение определя като най-чести причини за използване на сензори оптимизиране на инсулиновата терапия (80,8%), намаляване на кръвно-глюкозната

вариабилност (60,3%), дистанционно наблюдение на децата (58,8%). Интересно, намаляване епизодите на хипогликемия (55,9%) заема едва четвърто място, макар това да е едно от водещите предимства на глюкозното мониториране чрез сензор. Въпросът за намаляване на епизодите на хипогликемии е формулиран във въпросника като „намаляване на **неовладяеми** хипогликемии“, което би могло да обясни по-задната му поредност сред причините за използване на сензори.

Във второто национално проучване, участниците са със сходни характеристики (възраст, пол, давност на диабета), но по-малко са на инсулинови помпи спрямо първото проучване – 15,3% спр. 25%. Отчита се и по-нисък относителен дял на тези, които са използвали сензор поне веднъж 44.9% спр. 61.2%, макар да не се наблюдава значима разлика между непрекъснато ползващите сензор сред тях (67.9% спр. 66,2%). В двата етапа на анкетирането почти всички участниците на ИПТ използват CGM системите постоянно (96,3% с/у 80%, $p=0,05$). При пациентите на МДИ е отбелязан спад в процентния дял на постоянно ползване от 50,6% на 21,6%, $p<0,001$.

Тези различия вероятно се обясняват донякъде с добавяне на две нови области на изследване (Бургас, Пловдив) във второто национално проучване и отразяват допълнително разлики във връзка с различните региони на изследване, което не дава възможност да се направи съвсем коректно проследяване в динамика на употребата на системи за глюкозно мониториране и НПИИ.

Забелязана е неточност, вероятно техническа – относителният дял на непрекъснато използващите сензор от тези, които са го използвали поне веднъж е **67.9%** (на стр. 66, ред 3 е изписано 30.5 % вместо 67.9%).

Тенденцията за сигнификантно по-добър контрол ($7.66\pm 1\%$ с/у $8.9\pm 1\%$, $p=0.04$) при използващите сензори, независимо от вида на провеждана инсулиновата терапия се запазва и във второто проучване.

Най-честите причини за използване на сензор според родителското мнение са сходни с тези в първото проучване. Прави впечатление обаче, че намаляване епизодите на хипогликемия се премества на второ място сред посочените причини.

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

Включени са **48** деца/юноши (56% момчета), на ср. възраст **9,9±3,4** год. (12,5% са под 6 год.), които са проследени средно **6,2±1** мес, със ср. **5,8±1,6** контакта/месец. Средната продължителност на диабета при участниците е **4,7±2,8** год., а средната продължителност от началото на употреба на сензори при участниците е **2,3±1,7** год. Всички участници провеждат аналогова инсулинова терапия, като 71% (n=34) са на ИПТ, а останалите 29% (n=14) на МДИ. Най-голям е делът на участниците във II-ри стадий (25%), следван от III-ти (21%) по Tanner пубертетно развитие.

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). Дневната инсулинова доза (IU/kg тегло) за целия период на проследяване няма сигнификатна промяна.

Средният гликиран хемоглобин преди стартиране употребата на CGM системи е **7,52±0,1%**. В началото на наблюдението се отчита несигнификантно подобрене на HbA1c с 0,39% (**7,13±0,1%**, p=0,08), а на 6-я месец - значимо подобрене спрямо периода **преди** започване на CGM употребата - **7,04±0,1%** vs **7,52 ±0,1%**, p=0,04. Би било от полза ако се сравни крайният HbA1c и с този в началото на наблюдението. Фигура 16. е посочена в подкрепа на текста, но считам че е малко объркваща и нецелесъобразна, т.к сравненията на HbA1c (на 0 мес. и 6 мес.) са само спрямо HbA1c преди стартиране на употребата на CGM, чиято стойност всъщност не е отразена на фигурата. От друга страна на фигурата е показан и eHbA1c, като се заключава, че тенденцията е същата, а той няма как да се сравни по начина, по който е направено сравнението за HbA1c. Вижда се понижението на eHbA1c в хода на проучването, но няма съответствие с текста. Би било по-ясно и ако се покаже чрез знак за значимост сравнение на стойностите на HbA1c и eHbA1c между отделните визити.

Отчетено е 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). Удачно е

този анализ да се направи отделно за пациентите на МДИ и инсулинови помпи предвид разликата във вида на инсулиновата терапия.

Прави впечатление ниската глюкозната вариабилност (още от началото) за цялата група по време на проучването, която се задържа под препоръчвания таргет от 36% - изходно е $27\pm 8\%$, междинно – $27\pm 7\%$, а на 6-я месец $26\pm 7\%$, без значими разлики. Вероятно обяснение за това е може би предходното използване на сензори-средна продължителност **от началото** на употреба 2.3 ± 1.7 год. В този смисъл би могла да се потърси асоциация между продължителността на сензорно използване и изходната CV%.

Установена е значимо по-ниска КГ вариация (CV%) при пациентите на инсулинова помпа спрямо тази при пациентите на МДИ, изходно и на 3-я мес. Макар и без сигнификантност, тенденцията е същата и на 6 мес. Не е посочен обаче гликирания хемоглобин отделно при двата вида инсулинова терапия (на 0 мес. и 6 мес.) за да се знае ГВ при съответната стойност на HbA1c.

Очаквано, **времето в таргет (TIR)** корелира негативно с HbA1c. Особено впечатляващ е резултата, че в изследваната група **65%** от децата постоянно постигат TIR >70%. Времето в хипогликемия на цялата група е $4,33\pm 0,6\%$, като делът на времето със стойности <3,5 mmol/l е $2,6\pm 1,9\%$. Наблюдаван е тренд към увеличаване на ниските стойности в средата на периода, след което те значимо намаляват в края му. Не е посочено обаче спрямо кой месец от проследяването е направено сравнението.

Групата на ИПТ показва значимо по-малко време в хипогликемия спрямо МДИ (**1,8% vs 5,0%, p=0,04**) само на изходната визита. Макар и да се задържа същата тенденция не е наблюдавана значима разлика по-късно. Би било от значение да се направи сравнение на времето в хипогликемия (<3.9 и <3.5 mmol/l) между проследяващите визити за двете групи поотделно предвид тенденцията за лек спад на този показател (<3.9 mmol/l) в групата на МДИ и същевременно лекото му покачване при ИПТ.

Не е наблюдавана сигнификантна разлика във времето с хипергликемия (**КГ >14 mmol/l**) между пациенти на помпи и писалки.

Чрез многофакторен регресионен анализ е намерено, че сензорните параметри от междинната визита пряко се отразяват върху HbA1c на 6-тия месец, като влиянието им е разнопосочно.

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.

За сравняване ефекта на постоянната употреба на сензори върху качеството на живот на деца с Т1ЗД, са анализирани основна група (участници със сензори, n=32) и контролна група (участници без сензори, които измерват КГ само с глюкомер, n=21). Допълнително в основната и контролната група въпросниците за родители са попълнени предимно от майки.

Основната група показва значимо по-нисък **гликиран хемоглобин** (HbA1cCGM(+)
vs HbA1cCGM(-): **7,4% vs 8,0%, p=0,008**), при сходни други характеристики.

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±12,5 vs 102,4±16 от 135 възможни точки при значителна, макар и несигнификантна корелация, r=0,57, p>0,05).

Децата в **групата без сензори** и родителите им имат почти еднаква обща оценка на QoLs, както следва, съответно: 98,9±12 т. и 98,8±11,7 т. от максимален скор 135 т. 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.

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

Обсъждането на резултатите е аналитично и прецизно направено.

Съгласна съм с приносите, които д-р Баздарска коректно дефинира.

Критични забележки :

Критичните забележки и коментари са направени в раздел „Резултати“, към различните подпроучвания и не променят стойността на дисертационната работа, а по-скоро имат допълващо значение.

Във връзка с темата на дисертационния труд д-р Баздарска е направила 3 пълнотекстови публикации в български списания, научните съобщения са 5 (1 на национален конгрес и четири на международни конференции).

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри. Не съм намерила пропуски в приложената от д-р Юлия Баздарска документация.

Заключение:

Рецензираният дисертационен труд на д-р Юлия Руменова Баздарска отразява няколкогодишна задълбочена работа, изискваща много усилия за успешното ѝ провеждане и е коректно и критично анализирана. Предвид обема на извършената работа, ценните резултати, задълбоченото им анализиране, както и посочените приноси, считам че дисертационният труд отговаря на критериите за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

Всичко това, както и реалната клинична значимост от научната разработка ми дават основание да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на научната степен „доктор“ на д-р Юлия Руменова Баздарска.

15. 05. 2020г.

Рецензент: доц. Мила Бояджиева



Варна