

До Председателя на научно жури,  
определено със Заповед №Р-109-143/22.04.2020г.  
на Ректора на Медицински университет - Варна

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от Проф. Д-р Цветалина Танкова, д.м.н.,  
научна специалност – ендокринология  
Ръководител на Катедра по ендокринология, МФ,  
Медицински Университет, София

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “доктор”  
на Д-р Юлия Руменова Баздарска, докторант в самостоятелна форма на обучение  
към Катедра по педиатрия, Медицински Университет – Варна  
на тема: “Иновации за подобряване на успехите в лечението на деца и юноши с  
диабет” по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,  
професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Педиатрия”  
с научен ръководител Проф. Д-р Виолета Йотова, дмн

### **1. Общо представяне на процедурата**

Представеният комплект материали е в съответствие с чл. 69 от Правилник  
за развитието на академичния състав в Медицински Университет „Проф. Д-р П.  
Стоянов“ – Варна и включва всички необходими документи.

Рецензията е съставена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Глава II,  
Раздел I от ППЗРАСРБ.

### **2. Кратки биографични данни за докторанта**

Д-р Юлия Руменова Баздарска е магистър по медицина от МУ „Проф.  
Параскев Стоянов” - Варна от 2013г. От 2014 до 2018г. е редовен докторант към  
Катедрата по педиатрия на МУ-Варна. От 2017г. е асистент по педиатрия на  
български и чуждестранни студенти по медицина V курс. От 2016г. е лекар-  
специализант в Първа детска клиника и ДООИЛН, УМБАЛ „Св. Марина” гр. Варна.  
Провела е обучение в Клиника по детска ендокринология и диабетология в Израел,  
както и множество следдипломни курсове на обучение в областта на технологиите  
в лечението и контрола на захарния диабет.

### **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

По данни на Международната Диабетна Федерация през 2019г. над 1.1 милиона деца и подрастващи са със захарен диабет тип 1 в света. При захарен диабет тип 1 се наблюдава деструкция на бета клетките на панкреаса с постепенно отпадане на инсулиновата секреция, поради което пациентите се нуждаят от заместително лечение с инсулин, което да имитира максимално физиологичната инсулинова секреция. Понастоящем се препоръчва интензифицирана инсулинова терапия с многократни инжекции или инсулинова помпа. Технологиите навлязоха в лечението на захарния диабет през последното десетилетие и се отнасят не само до начина на приложение на инсулин с продължителна инсулинова инфузия, но и до възможността за непрекъснато мониториране на кръвната захар и адаптиране на дозата на инсулина съобразно нивото ѝ. Особено актуална е темата за затворените системи или т.нар. изкуствен панкреас. Целта на лечението на захарен диабет тип 1 е постигане на добър гликемичен контрол, избягване на острите и хронични усложнения на заболяването, както и постигането на добро качество на живот на пациентите. Съвременните технологични възможности са от особена важност за контрола и лечението на захарния диабет при деца и подрастващи, в които са ангажирани и родителите.

Всички посочени данни определят актуалността на представения дисертационен труд на Д-р Юлия Баздарска, която си поставя за цел да се тестват в реална обстановка условията и приложението на новите технологии при лечение на диабет и в частност на постоянното глюкозно мониториране, както и отражението на редовната му употреба върху метаболитния контрол и качество на живот. За реализиране на основната цел на настоящия дисертационен труд са формулирани точно и конкретно 8 основни задачи.

### **4. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 194 страници, като е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница), Съдържание (2 страници), Използвани съкращения (2 страница), Въведение (1 страница), Литературен обзор (34 страници), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (17 страници), Резултати с 21 таблици и 41 фигури (42 страници), Обсъждане на резултатите (31 страници), Изводи, препоръки и приноси (6 страници), Библиография (34 страници). Представени са и 9 Приложения (21 страници).

## **5. Познаване на проблема**

Литературният обзор е много добре структуриран и включва актуална информация за епидемиологията, етиологията и патогенезата на захарния диабет в детска възраст. Подробно са представени особеностите в терапевтичния подход при захарен диабет тип 1 при деца и юноши – съвременните инсулинови препарати, схеми на лечение, страх от игли. Разгледани са новите технологии и тяхното значение за подобряване контрола на диабета в детско-юношеска възраст. Представен е задълбочен анализ на лечението с инсулинови помпи като заместителна терапия, наподобяваща максимално физиологичната инсулинова секреция при деца и подрастващи. Анализирани са методите за оценка на качеството на живот на деца и юноши с диабет и техните семейства, като важна цел в терапевтичния подход. Представени са предимствата и възможностите на различните системи за продължителното глюкозно мониториране, като средство за подобрене на метаболитния контрол, превенция на усложненията и подобряване на качеството на живот на децата и юношите със захарен диабет тип 1, както и основните параметри и критерии за индивидуална оценка на гликемичния контрол в публикувания през 2017 г. международен консенсус. От години голям интерес представлява разработването на затворени системи, т. нар. „изкуствен панкреас“, като през 2016 г. FDA одобри първата хибридна затворена система Medtronic MiniMed 670G. Посочени са и здравните и икономически ползи от непрекъснатото глюкозно мониториране при деца с диабет.

Цитирани са 290 литературни източника, 50% от тях са от последните 5 години, 75.2% от последните 10 години; те са предимно от чуждестранни издания, като са посочени и 8 източника от български автори.

Докторантката познава много добре състоянието на проблема и е представила творческа оценка на анализирания литературен материал.

## **6. Методика на изследването**

В настоящия дисертационен труд са включени пет проучвания с общо 550 участници със захарен диабет тип 1 в детска и юношеска възраст, проведени през периода 2015 – 2019 г. на база Първа детска клиника и разкрития през 2015 г. Център по иновативни терапии и авангардни технологии при диабет в УМБАЛ „Света Марина“ - Варна и Катедрата по педиатрия към МУ - Варна.

Използвани са съвременни методи - анкетни, антропометрични, клинични, лабораторни, хормонални, имунологични, инструментални, които съответстват

напълно на целите на изследването, като са спазени всички необходими изисквания за провеждането им. Използвани са съвременни системи за продължително глюкозно мониториране - Enlite® (Medtronic). Dexcom (G4/5/6). FreeStyle Libre (Abbot).

За обработка на данните са използвани съвременни статистически методи – статистически пакет SPSS версия 18.0.

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

## **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Анализът на грижите за деца със захарен диабет тип 1 в детските градини, показва, че те са недостатъчни и се налага 75% от родителите сами да се грижат за децата си, 69% поставят сами инсулина, при 23% се налага детето да се придружава от единия родител през целия ден, а 30% от децата посещават детската градина само по половин ден. Това налага предприемане на сериозни мерки за подобряване на грижите за децата със захарен диабет, като през 2016 г. е обнародвано изменение и допълнение на чл. 120 от Закона за здравето по този проблеми. От екипа на Първа детска клиника в УМБАЛ „Св. Марина” гр. Варна през 2019 г. е разработена и е започнало въвеждане на Програма за училищна грижа, съвместно с Община Варна с обучение на медицинските лица. Анализът на контрола на захарния диабет в проучената група деца показва, че 60% от тях са с HbA1c под 7.5%.

Приложението на инсулин с продължителна подкожна инсулинова инфузия (инсулинова помпа) е терапия, която е най-близка до физиологичното инсулиново заместване, и осигурява възможност за прецизно дозиране на инсулина през денонощието. Лечение с инсулинови помпи при деца се осъществява в България и преди реимбурсирането на тези медицински изделия от м. юни 2016 г. За период от 18 месеца е проследена група от 34 деца със захарен диабет тип 1, на средна възраст  $8.0 \pm 4.7$  години, със средна продължителност на помпена терапия  $17.8 \pm 14.8$  месеца, представляващи 15.5% от всички диспансеризирани към Детския диабетен център на УМБАЛ „Св. Марина” на възраст от 0 до 18 години. Данните от настоящия дисертационен труд показват значимо подобрене на гликемичния контрол още през първите 18 месец, което не е свързано с увеличаване на риска от остри усложнения – хипогликемии. За тези резултати вероятно е допринесло и въведеното дистанционно наблюдение на пациентите чрез Е мейл, телефон и

съобщения, за което е посочено, че допълнително значимо подобрява метаболитния контрол.

Продължителното глюкозно мониториране е съвременен метод, който дава представа за нивото на глюкозата през цялото денонощие и осигурява подробна информация за тенденциите в кръвната захар, както и относно ефекта на храна, физическа активност и медикаменти върху нивото на глюкозата. В настоящия дисертационен труд е проследена употребата на непрекъснатото мониториране на глюкозата в амбулаторни практики от различни области в страната през периода 2016-2018 г. В първото национално проучване за употреба на системи за постоянен глюкозен мониторинг са включени 110 пациенти със захарен диабет тип 1, на средна възраст  $11.2 \pm 3.9$  години, с давност на диабета  $4.03 \pm 6.1$  години. Във втория етап на проучването са включени 354 пациенти със захарен диабет тип 1, на средна възраст  $11.1 \pm 3.9$  години, с давност на диабета  $5.55 \pm 13.6$  години. И в двете проучвания е установен значимо по-добър HbA1c при пациенти, употребяващи системи за продължително глюкозно мониториране в сравнение с тези, които никога не са използвали такива системи. Не е установена значима разлика в гликемичния контрол при употреба на сензор и лечение с многократни инсулинови инжекции или с инсулинова помпа. Гликираният хемоглобин корелира най-силно с продължителността на употреба на сензора и вида на провежданата терапия. Направените предложения за намаляване на присъствени консултации и дистанционни срещи с лекуващия детски ендокринолог/екип, и създаването на възможност за легализиране и реимбурсиране на тези консултации, е с голяма практическа приложимост в съвременната организация на здравни грижи.

В рамките на научен проект на МУ-Варна е проследена употребата на 3 вида сензори при 48 деца и юноши със захарен диабет тип 1 за период от 6 месеца, от които 71% на инсулинови помпи и 29% на многократни инсулинови инжекции. Установено е, че иновативният показател eHbA1c силно корелира с конвенционалния метод за изследване на гликиран хемоглобин. Глюкозната вариабилност (CV%) за цялата група по време на проучването се задържа под 36%. Времето, прекарано в таргет корелира негативно с HbA1c, като е установено, че този показател не показва зависимост от вида на инсулиновата терапия и продължителността на употреба на сензор.

В проспективно подпроучване са проследени 31 пациенти със захарен диабет тип 1 на лечение с инсулинова помпа и постоянно използване на глюкозни сензори за период от 6 месеца. В края на проучването се наблюдава значимо

подобрене на метаболитния контрол при липса на епизоди на тежка хипогликемия или диабетна кетоацидоза, налагащи хоспитализация.

На базата на тези проучвания е направено предложение пациентите с диабет на постоянно глюкозно мониториране да изследват HbA1c 2 пъти годишно, а в останалото време да се използва изчисления от сензора eHbA1c.

Интересът към затворените системи нараства интензивно през последните години. При 7 деца и юноши са анализирани два вида затворени системи „Do-it-yourself” - OpenAPS и LOOP, които не са одобрени официално от регулаторните органи. Наблюдавани са значимо по-добри резултати в сравнение със сензор-усилена помпена терапия – значимо повече време с кръвна захар в таргет между 3.9 и 10 mmol/l за целия 6-месечен период на проследяване, по-малко време в хипергликемия >14 mmol/l, като не са регистрирани епизоди на тежки хипогликемии и диабетна кетоацидоза.

Деца и юношите със захарен диабет тип 1, които използват системи за продължително глюкозно мониториране, са с по-добро качество на живот от тези, които мониторират кръвната захар конвенционално с глюкомер. Установено е, че основни фактори, които оказват влияние върху качеството на живот са възраст, пол, давност на диабета, метаболитен контрол (HbA1c), образование на родители, брой родители в едно семейство и вид на терапията/използването на сензор.

В обсъждането получените резултати са интерпретирани много задълбочено и компетентно при съпоставяне с данните от публикувани в литературата изследвания, в случаите когато такива са налични. Самооценката на дисертантката се изразява в очертаване на приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер, които отразяват данните от основните изводи.

В качеството ми на рецензент на настоящия дисертационен труд считам, че д-р Юлия Баздарска със своите научни изследвания има редица оригинални приноси по темата на дисертацията. Проведено е пионерно за страната мащабно изследване на грижите за децата с диабет в детските градини. Анализът на тези данни дава възможност за предприемане на мерки с цел подобряване на грижите особено във време на все по-широко навлизане на технологиите в терапевтичния подход при захарен диабет тип 1.

Настоящият дисертационен труд анализира лечението на педиатрични пациенти с инсулинови помпи, като са доказани ползите от честия контакт с лекуващия екип, свързани с подобрене на гликемичния контрол.

Принос за клиничната практика е представеният задълбочен анализ на употребата на системи за продължително глюкозно мониториране при деца и подрастващи, като са оценени ползите от постоянното им приложение по отношение на време в таргет, време в хипогликемия и време в хипергликемия и са направени конкретни препоръки за подобряването им. Важно за клиничната практика е установеното подобряване на гликемичния контрол при непрекъснатото използване на сензори, независимо от вида на провежданата инсулинова терапия.

С приносен характер са установените благоприятни резултати от използването на “Do-it-yourself” затворените системи, които допълнително подобряват метаболитния контрол спрямо сензор-усилената помпена терапия.

С потенциален принос за организацията на грижите за пациентите със захарен диабет тип 1, които използват съвременни технологични средства за лечение и контрол на заболяването си, са предложените промени за диспансерно наблюдение и дистанционно проследяване на тези пациенти, което е изключително важно в настоящите условия.

С конкретна практическа значимост е установената значима корелация между конвенционално измерения гликиран хемоглобин и калкулирания от сензора на 3-и месец от проследяването eHbA1c, което позволява използването му за оценка на гликемичния контрол на пациентите.

Оригинален характер има анализираният на качеството на живот на пациенти със захарен диабет тип 1 до 18-годишна възраст и връзката му с провежданата терапия, което очертава мястото на технологиите в лечението на диабета не само по отношение на метаболитния контрол, но и на подобряване на качеството на живот.

## **8. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Във връзка с темата на дисертацията Д-р Юлия Баздарска има 3 публикации в научни списания, една от които е на английски език в изданието на МФ, МУ-Варна Scripta Scientifica Medica. Д-р Баздарска е първи автор във всички публикации, което е доказателство за водещата ѝ роля в проведените изследвания. Отделни фрагменти от дисертационния труд на Д-р Баздарска са представени на 1 национална и 4 международни научни прояви, като Д-р Баздарска е водещ автор във всички участия.

## **9. Лично участие на докторанта**

От предоставената документация е видно личното участие на Д-р Юлия Баздарска в проведеното дисертационно изследване. Получените резултати и формулираните приноси са изцяло нейна лична заслуга.

## **10. Автореферат**

Авторефератът към дисертационния труд на Д-р Юлия Баздарска отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд и отговаря на всички общоприети изисквания в ППЗРАСРБ за изготвянето му.

## **11. Критични забележки и препоръки**

Към дисертационния труд нямам забележки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключение, считам, че дисертационният труд на д-р Юлия Баздарска е напълно завършен, съвременен, задълбочен, добре структуриран и оформен, с ясни и точно формулирани и изпълнени задачи, с определени изводи и приноси както за съвременната наука, така и за практиката в една научна област – иновативни технологии за лечение и контрол на захарния диабет при деца и подрастващи, по която относително малко е работено в нашата страна. Нещо повече, представените резултати са реализирани в открития през 2015 г. първи в България Център по иновативни терапии и авангардни технологии при диабет на територията на УМБАЛ „Света Марина” – Варна, екипът на който е с най-дългогодишен опит в лечението с инсулинови помпи.


Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Варна. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

Всичко това ми дава основание да препоръчам на членовете на уважаемото жури да присъдят на д-р Юлия Руменова Баздарска образователната и научна степен „доктор”=

11.05.2020г.

София

Рецензент:

  
Проф. Д-р Цветалина Танкова, д.м.н.