

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Теодора Кънчева Чамова, д.м.н., преподавател в Катедра по Неврология, МУ-София

Външен член на научно жури, назначена със заповед на Ректора на Югозападен университет „Неофит Рилски“- Благоевград, №2952/19.12.2024 г.

**ЗА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД НА ТАНЯ СТОЙЧЕВА
ДИМИТРОВА,**

на тема:

„Проследяване на функционалното състояние и качеството на живот при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен“

за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“

област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

професионално направление: 7.4. Обществено здраве

научна специалност: „Кинезитерапия“

Биографични данни на дисертанта:

Таня Стойчева Димитрова е родена през 1976 г. в Крумовград. През 1996 г. завършва полувисше медицинско образование по специалност „Рехабилитация“ в ПМИ, гр. София, като от 1998 г. до 2002 г. придобива образователно-квалификационна степен „Бакалавър“ по „Кинезитерапия“ към Национална спортна академия "Васил Левски", София.

От 1997 г. до 2005 г. е рехабилитатор в Клиниката по нервни болести. От 2005 г. до 2010 г. е старши рехабилитатор към „Център по мануална терапия, рехабилитация и физикална медицина“, към "Александровска". От 2010 г. до момента изпълнява длъжността рехабилитатор в „Клиника по нервни болести“, към Университетска болница "Александровска", гр. София.

От 2009 г. е с придобита образователно-квалификационна степен „Магистър“ по „Обществено здраве и здравен мениджмънт“ към МУ- София.

През 2012 г. Таня Димитрова е назначена, като хоноруван преподавател в Медицински колеж “Йорданка Филаретова” към МУ-София, специалност "Рехабилитатор".

От 2020 г. е докторант на самостоятелна подготовка към катедра „Кинезитерапия“ на Факултет „Обществено здраве, здравни грижи и спорт“ при Югозападен университет „Неофит Рилски”, Благоевград.

Докторантката владее английски и руски език и притежава отлични компютърни умения (Microsoft Office, PowerPoint, IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3.)

Темата на дисертационния труд е интересна и актуална, поради факта, че в последните две десетилетия възможностите за проследяване, грижи и лечение при пациентите с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен претърпяват значим напредък. От една страна кинезитерапията има ключово значение в рамките на мултидисциплинарния подход на лечение на пациентите с ПМД Дюшен и е задължителен елемент за осигуряване на оптимален ефект от новите генетични терапии. От друга страна специфичните батерии за оценка на функционалното състояние на пациентите с дистрофинопатии и качеството им на живот са важни биомаркери за проследяване на състоянието и ефекта от лечението на тези болни.

В България до този момент не е провеждано комплексно проучване и проследяване на влиянието на мултидисциплинарния подход на лечение, с акцент върху кинезитерапията, качеството на живот, двигателния и функционален дефицит при пациенти с Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен. Това прави настоящия дисертационен труд необходим и изключително полезен от теоретична и практическа гледна точка.

Обем и структура

Дисертационният труд е структуриран съгласно възприетите стандарти у нас за получаване на научната степен „Доктор”. Обемът му е 240 стандартни страници. Съдържа: Въведение (2 стр.); Литературен обзор (50 стр. върху 368 литературни източника); Цел, задачи и контингент (6 стр.); Диагностични и терапевтични методи на научното изследване (30 стр.); Резултати и обсъждане (94 стр.); Изводи, препоръки и приноси (3 стр.); Заключение (1 стр.); Библиография (33 стр.) с 368 литературни източника, от които 18 на кирилица, 340 на латиница и 10 електронни източници;

Приложения (14 стр.). Дисертационният труд е добре онагледен със 62 фигури и 48 таблици.

Проверката на уникалността на съдържанието в дисертационният труд е проведена със софтуерната програма Turnitin и показва индекс на сходство 16% и 84% уникалност на съдържанието, който резултат съответства на изискванията за дисертационни трудове в областта на Общественото здраве.

Литературният обзор изключително подробно представя етиопатогенезата, клиничните характеристики, методите за диагностика, проследяване, както и терапевтичните възможности- новите генетични терапии, както и утвърдените стандарти на грижи при пациентите с дистрофинопатии.

Дисертантката се спира подробно на клиничните характеристики на пациентите в различните стадии на заболяването, които корелират и с необходимостта от различни кинезитерапевтични програми при грижите за тези болни. Подробно и с критичен анализ за техните предимства и недостатъци са представени различните възможности за медикаментозна терапия, както утвърдените (кортикостероидите, кардиопротективни медикаменти), така и новите генни терапии (регистрирани и експериментални).

Кинезитерапията е основен елемент от комплексното лечение на пациентите с дистрофинопатии. Започва да се прилага непосредствено след поставянето на диагнозата. Системното ѝ провеждане продължава във всеки един стадий от еволюцията на заболяването, както при подвижни, така и при пациенти загубили самостоятелната си походка. Основни цели на кинезитерапията са забавянето на прогресията на мускулна слабост и удължаване периода на самостоятелна походка, отлагане развитието на вторични усложнения и подобряване качеството на живот. Използването на различни кинезитерапевтични средства в допълнение към фармакологичното лечение, дава един нов интегриран подход в съвременната терапевтична стратегия за лечение на ПМД тип Дюшен.

Днес намирането на оптимален режим на упражнения и разбирането на техните потенциални дългосрочни ползи води до нарастващ интерес да се оцени дали програмите за физически упражнения могат да поддържат или забавят намаляването на функциите. Основни елементи на кинезитерапията при пациентите с ПМД тип Дюшен са: стречинга (разтягане), физическите субмаксимални упражнения и използването на ортотични средства, позициониращи и адаптивни устройства. На базата на своята отлична осведоменост от литературата, дисертантката акцентира, че физическите упражненията

с максимален и висок интензитет трябва да бъдат избягвани поради вероятен риск от мускулни увреждания и миоглобинурия, свързани с мускулната дистрофия.

Цялостната оценка на качеството на живот при пациентите с дистрофинопатии, изисква включването на различни аспекти и осигуряването на комплексен подход, който взема предвид както физическите, така и психологическите нужди на детето. Скалите за функционална оценка на състоянието на болните в комбинация с тези за качество на живот са основни биомаркери за проследяване на ефекта от приложеното комплексно лечение при тези болни.

От **изводите от литературния обзор** става ясно, че ПМД тип Дюшен е генетично, прогресиращо заболяване, при което терапевтичните възможности нарастват в последните две десетилетия.

Липсват данни за ефекта от прилагането на кинезитерапия при пациенти провеждащи различни медикаментозни терапии, както и сравнение според функционалните им способности. В България до този момент няма научно изследване за апробирана и внедрена в практиката тестова батерия за функционална оценка на функционалното състояние и качеството на живот, за диагноза и проследяване на естествения ход на заболяването, което мотивира и представения дисертационен труд.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и се базира на представената работна хипотеза.

Във връзка с поставената цел са изведени 10 задачи, които са ясно, последователно и точно представени.

Клиничният контингент е абсолютно достатъчен за целите на изследването, като включва 40 пациента с генетично верифицирана диагноза Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен на възраст между 4 - 50 години, разпределени в шест групи, според прилаганата терапия и способностите им за ходене

Приложените методи на изследване са информативни и съответни на поставените цели и задачи на научното изследване. Проведено е лонгитудинално проследяване с базова оценка, три междинни оценки на всеки 6 месеца и крайна оценка на 48-ми месец.

Методологията включва:

1. Диагностичен инструментариум

- Данни от анамнезата;
- Функционално изследване на дишането (ФИД);

- 6 минутен тест ходене (6MWT);
- North Star Ambulatory Assessment скала (NSAA scale) с времевите тестове: Изправяне от пода (RFF) и 10 метра бягане/ходене ;
- Тест 4 стъпала;
- Performance of Upper Limb Module (PUL);
- Ръчна динамометрия;
- Мануално мускулно тестване;
- Гониометрия;
- въпросник DMDSAT

2. Специализирани методи за оценка качеството на живот

- Въпросник за самооценка на функционалната способност и качеството на живот при ПМД тип Дюшен (DMDSAT)

3. Средства на кинезитерапията

- Общоукрепващи - активни, пасивни и пасивно-активни упражнения;
- Стречинг;
- Упражнения с и на уреди.
- Изометрични и изотонични контракции;
- Дихателни упражнения и постурална тренировка;
- Спорт и елементи от спорт

4. Статистически методи за обработка на данните

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalcVersion 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Получените **резултати** са представени ясно и последователно на 94 стр. успоредно с обсъждане. Систематично са анализирани сходствата и новостите в сравнение с данните от световната литература.

От представения контингент 70% от болните са с делеции в дистрофиновия ген, като най-честите първоначални симптоми са: затруднение при изправянето от клекнало положение (70% от пациентите), следван от затруднения при изкачването на стълби (50%) и тромава походка.

Участниците в проучването са разделени на следните групи според вида на прилаганата терапия и според степента на подвижност:

- Група 1 – кинезитерапия (n=15 или 37,5%);
- Група 2 – кинезитерапия и КС терапия (n=14 или 35,0%);
- Група 3 – кинези-, КС и генна терапия (n=9 или 22,5%);
- Група 4 – кинези- и генна терапия (n=2 или 5,0%);
- Група 5 – ходене до 350 метра (n=18 или 45,0%);
- Група 6 – ходене над 350 метра (n=22 или 55,0%).

По отношение на виталните капацитети в настоящото проучване дисертантката установява най-изразен спад на ФВК в групата ходещи до 350м. на 5 визита (76,16 %) спрямо предишните четири, докато при ходещите болни с ПМД тип Дюшен над 350 м и тези на терапия тази тенденция е много по-дискретна. По отношение резултатите на ФЕО1, се наблюдава трайна стабилизация при групата ходещи над 350м. - 99,99 % при първа визита и в края на две годишния период 100,94 %. Тези резултати, които са близки до установените в литературата, потвърждават необходимостта от ранна диагноза, своевременна патогенетична и кинезитерапия при тези болни.

Предвид прогресивния ход на заболяването функционалните тестове (6 минутен тест ходене (6MWT), North Star Ambulatory Assessment скала (NSAA scale), 10 метра бягане/ходене, тест с 4 стъпала, Performance of Upper Limb Module (PUL); Ръчна динамометрия; Мануално мускулно тестване; гониометрия) за оценка на мускулната сила бележат спад в цялата кохорта, като при пациентите с по-съхранен функционален капацитет и тези, при които е налице комбинация на КТ с кортикостероиди и патогенетични терапии терапия тази тенденция е много по-слабо изразена.

Навременното диагностициране и точната функционална оценка чрез батерия от тестове, оценяваща различните функционални дефицити при тези пациенти, допринасят за ранното започване и избор на адекватна терапия, съобразена с нуждите на съответния пациент, както и нейната модификация в хода на заболяването.

Препоръчаната и прилагана от докторантката кинезитерапевтична програма, включваща стречинг, активни, активни-подпомогнати или пасивни упражнения и дихателни упражнения допринася за поддържането на по-добро функционално състояние на пациентите с ПМД тип Дюшен. Прилагането ѝ в домашни условия (след предварително обучение на родителите/обгрижващите пациентите лица) е ефективно и лесно осъществимо, като има важна значение и за по-доброто качество на живот на тези пациенти.

Интерпретирането на получените резултати и критичното им сравнение с наличните данни от световната литература разкрива добрата научно-теоретична подготовка на Таня Димитрова. Докторантката умело извежда и формулира произтичащи от резултатите заключения.

Изводи

От така изложеното следва, че при поставения проблем за комплексното проучване и проследяване на влиянието на мултидисциплинарния подход на лечение, с акцент върху кинезитерапията, качеството на живот, двигателния и функционален дефицит при пациенти с Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, с умело поставени цели и задачи и точния методичен инструментариум, върху достатъчен брой болни, позволяват на дисертанта да получи интересни резултати, някои от които са с приносен характер, а други с важно практическо значение за планиране на диагностични и терапевтични подходи в тази популация. Изведени са 8 извода и 4 препоръки, които са ясно и точно формулирани.

Приносите от дисертационния труд са общо 7. Препоръчвам да бъдат категоризирани, като 6 научно-теоретични и 1 научно-приложни.

Научно-теоретични

- Описан е клиничният фенотип на прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, причинена от мутации в DMD-гена.
- За първи път в България е осъществено комплексно изследване на корелации на функционалните нарушения на пациенти с ПМД тип Дюшен на базата на комбиниране на стандартизирани методики с цел изясняване на аспекти от функционалния статус.
- Оценено е влиянието на дихателната слабост спрямо двигателните нарушения при пациенти с ПМД тип Дюшен.

- Проследен и оценен е ефектът от кинезитерапията спрямо моторните функции при пациенти с ПМД тип Дюшен.
- Проследен и оценен е ефектът от комбинацията на кинезитерапия, кортикостероидна терапия и етиопатогенетична терапия спрямо моторните функции при ПМД тип Дюшен пациенти.
- Оценено е качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

Научно приложни

- Създадена и апробирана е тестова батерия за изследване и проследяване на функционалните способности и качеството на живот при пациенти с ПМД тип Дюшен, под и над 16 год., съобразена с техните функционални дефицити и ограничения, вследствие моторната им слабост.

С изключително висока значимост за дисертацията е аналитично разработеният и отлично представен авторски диагностичен инструментариум за функционална оценка, даваща възможност за оценка на функционалния статус, избор на терапевтична стратегия и проследяване на ефекта от прилаганите терапии при пациентите с ПМД тип Дюшен. Много ценна от практическа гледна точка е представената кинезитерапевтична програма, съобразена с клиничния стадий на пациентите.

Във връзка с дисертацията са публикувани 3 статии в български списания, една, от които е в индексирано издание.

В заключение, представеният дисертационен труд със своята комплексност, отлично поставени цели и задачи, с прецизно проведени изследвания, получени резултати, изводи и приноси има всички качества за присъждане на Таня Стойчева Димитрова на научната и образователна степен “доктор”.

София

13.01.2025 г.

Външен рецензент:

Проф. Д-р Теодора Чамова, дмн

SCIENTIFIC REVIEW

**By Prof. Teodora Kancheva Chamova, MD, PhD, DSci, Department
of Neurology, MU-Sofia**

**External member of the scientific jury, appointed by order of the
Rector of the Southwestern University "Neofit Rilski" - Blagoevgrad, No.
2952/19.12.2024**

**FOR THE THESIS OF TANYA STOYCHEVA DIMITROVA,
on the topic:**

**" MONITORING THE FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY
OF LIFE IN**

PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY "

for awarding the educational and scientific degree "PhD" in the

field of higher education: 7. Health and sports

professional field: 7.4. Public health

scientific specialty: "Kinesitherapy"

Biographical data:

Tanya Stoycheva Dimitrova was born in 1976 in Krumovgrad. In 1996, she graduated from the Medical University of Sofia with a degree in Rehabilitation, and from 1998 to 2002, she has obtained a Bachelor's degree in Kinesitherapy at Vasil Levski National Sports Academy, Sofia.

From 1997 to 2005, she has been working as rehabilitator at the Clinic for Nervous Diseases. From 2005 to 2010, she has become a senior rehabilitator at the Center for Manual Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, at University Hospital Aleksandrovska. From 2010 to present, she is a rehabilitator at the Clinic for Nervous Diseases, at Aleksandrovska University Hospital, Sofia.

In 2009 she has acquired a Master's degree in Public Health and Health Management in the Medical University of Sofia.

In 2012, Tanya Dimitrova was appointed as a part-time lecturer at the Medical College "Yordanka Filaretova" at the Medical University of Sofia, majoring in "Rehabilitator".

Since 2020, she has been a doctoral student at the Department of Kinesitherapy of the Faculty of Public Health, Healthcare and Sports at the Southwestern University "Neofit Rilski", Blagoevgrad.

The doctoral student is fluent in English and Russian and has excellent computer skills (Microsoft Office, PowerPoint, IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalcVersion 19.6.3.)

The topic of the dissertation is interesting and relevant, due to the fact that in the last two decades, the possibilities for monitoring, care and treatment of patients with Duchenne muscular dystrophy have progressed significantly. On the one hand rehabilitation is of paramount importance within the multidisciplinary approach of the treatment of patients with Duchenne muscular dystrophy. It has become an essential element for ensuring optimal effects of new genetic therapies. On the other hand, specific batteries for assessing the functional status of patients with dystrophinopathies and their quality of life are important biomarkers for monitoring the progression of the condition, as well as the effect of the treatment of these patients.

In Bulgaria, so far, no comprehensive study and monitoring of the impact of the multidisciplinary approach to treatment has been conducted, with an emphasis on kinesitherapy, quality of life, motor and functional deficits in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy. This makes the present thesis necessary and extremely useful from a theoretical and practical point of view.

Volume and structure

The thesis is structured according to the standards adopted in our country for obtaining the scientific degree "Doctor". Its volume is 240 standard pages. It contains: Introduction (2 pages); Literature review (50 pages on 368 literary sources); Aim, tasks and material (6 pages); Diagnostic and therapeutic methods of the scientific research (30 pages); Results and discussion (94 pages); Conclusions, recommendations and contributions (3 pages); Conclusion (1 page); Bibliography (33 pages) with 368 literary sources, of which 18 in Cyrillic, 340 in Latin and 10 electronic sources; Appendices (14 pages).

The thesis is well illustrated with 62 figures and 48 tables.

The verification of the uniqueness of the content in the thesis was carried out with the software program Turnitin and shows a similarity index of 16% and 84% uniqueness of the content, which corresponds to the requirements for thesis in the field of Public Health.

The review of literature presents in great detail the etiologyq pathogenesis, clinical characteristics, methods of diagnosis, monitoring, as well as the therapeutic options - new genetic therapies and as established standards of care for patients with dystrophinopathies.

The thesis examines in detail the clinical characteristics of DMD patients in the different stages of the disease, which also correlate with the need for different programs of kinesitherapy in the care of these patients. The different options for drug therapy, both established (corticosteroids, cardioprotective drugs) and new gene therapies (registered and experimental), are presented in detail along with a critical analysis of their advantages and disadvantages.

Kinesitherapy is a fundamental element of the complex treatment of patients with dystrophinopathies. It has to be applied immediately after the diagnosis. Its systematic implementation continues at each stage of the progression of the disease, both in mobile and in patients who have lost their independent gait. The main goals of kinesitherapy are to slow the progression of the muscle weakness and extend the period of independent gait, postpone the development of secondary complications and improve the quality of life. The use of various kinesitherapeutic agents in addition to pharmacological treatment provides a new integrated approach in the modern therapeutic strategy for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

Today, finding an optimal exercise regimen and understanding their potential long-term benefits leads to a growing interest in assessing whether physical exercise programs can maintain or slow the decline of the motor and respiratory functions. The main elements of kinesitherapy in patients with Duchenne muscular dystrophy are: stretching, submaximal physical exercises and the use of orthotics, positioning and adaptive devices. Based on her excellent knowledge of the literature, the doctoral student emphasizes that maximal and high-intensity physical exercises should be avoided due to the possible risk of muscle damage and myoglobinuria associated with the underlying muscular dystrophy.

The comprehensive assessment of the quality of life in patients with dystrophinopathies requires the inclusion of various aspects and the provision of a comprehensive approach that takes into account both the physical and psychological needs of the child. The scales for functional assessment of the condition of the patients in combination with those for quality of life are important biomarkers for monitoring the effect of the applied complex treatment of these patients.

The conclusions of the literature review reveal that Duchenne muscular dystrophy is a genetic, progressive disease, with tremendous increase of the therapeutic options during the last two decades.

There is a lack of data on the effect of the application of kinesitherapy in patients undergoing various drug therapies, as well as a comparison according to their functional abilities. In Bulgaria, to date, there has been no scientific study on an approved and implemented in practice test battery for functional assessment of the functional state and quality of life, for diagnosis and monitoring of the natural course of the disease, which also motivates the presented thesis.

The aim of the dissertation is clearly formulated and is based on the presented working hypothesis.

In connection with the aim, 10 tasks have been formulated and clearly, consistently and accurately presented.

The material is absolutely sufficient for the purposes of the study, including 40 patients with a genetically verified diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy, aged between 4 and 50 years, divided into six groups, according to the applied therapy and their walking abilities.

The applied research methods are informative and relevant to the aim and objectives of the scientific study. Longitudinal follow-up was conducted with a baseline assessment, three intermediate assessments every 6 months and a final assessment at the 48th month.

The methodology includes:

1. Diagnostic tools:

- History;
- Ventilatory assessment;
- 6 minute walk test (6MWT);
- North Star Ambulatory Assessment scale (NSAA scale) with timed tests: Floor standing (RFF) and 10 meter run/walk;
- 4-step test;
- Performance of Upper Limb Module (PUL);
- Manual dynamometry;
- Manual muscle testing;
- Goniometry;
- DMDSAT questionnaire

2. Specialized methods for assessing quality of life

- Duchenne muscular dystrophy functional capacity and quality of life questionnaire (DMDSAT)

3. Kinesiotherapy tools

- General strengthening - active, passive and passive-active exercises;
- Stretching;
- Exercises with and on equipment.
- Isometric and isotonic contractions;
- Breathing exercises and postural training;
- Sports and elements of sports

4. Statistical methods for data processing

The data were entered and processed with the statistical packages IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalcVersion 19.6.3. For the level of significance at which the null hypothesis is rejected, $p < 0.05$ was accepted.

The **results** are presented clearly and consistently on 94 pages along with a discussion. The similarities and novelties have been systematically analyzed in comparison with data from the world literature.

Of the presented contingent, 70% of the patients have deletions in the *DMD* gene, with the most common initial symptoms being: difficulty in standing up from a squatting position (70% of patients), followed by difficulty in climbing stairs (50%) and a waddling gait.

The participants in the study were divided into the following groups according to the type of therapy applied and the degree of mobility:

- Group 1 – kinesiotherapy (n=15 or 37.5%);
- Group 2 – kinesiotherapy and KS therapy (n=14 or 35.0%);
- Group 3 – kinesi-, KS and gene therapy (n=9 or 22.5%);
- Group 4 – kinesi- and gene therapy (n=2 or 5.0%);
- Group 5 – walking up to 350 meters (n=18 or 45.0%);
- Group 6 – walking over 350 meters (n=22 or 55.0%).

Regarding the vital capacities in the present study, Tanya Dimitrova found the most pronounced decline in FVC in the group walking up to 350m. on visit 5 (76.16%) compared to

the previous four, while in patients with DMD walking more than 350 m and those on therapy this trend is much more discrete. Regarding the results of FEV1, a lasting stabilization is observed in the group walking over 350m. - 99.99% at the first visit and at the end of the two-year period 100.94%. These results, which are close to those found in the literature, confirm the need for early diagnosis, timely pathogenetic treatment and kinesitherapy in these patients.

Given the progressive course of the disease, functional tests (6-minute walk test (6MWT), North Star Ambulatory Assessment scale (NSAA scale), 10-meter run/walk, 4-step test, Performance of Upper Limb Module (PUL); Manual dynamometry; Manual muscle testing; goniometry) for assessing muscle strength show a decline in the entire cohort, with this trend being much less pronounced in patients with more preserved functional capacity and those receiving a combination of kinesitherapy with corticosteroids and pathogenetic therapies.

Timely diagnosis and accurate functional assessment through a battery of tests assessing the various functional deficits in these patients contribute to the early initiation and selection of adequate therapy tailored to the needs of the respective patient, as well as its modification during the course of the disease.

The physiotherapy program recommended and implemented by the doctoral student, including stretching, active, active-assisted or passive exercises and breathing exercises, contributes for maintaining a better functional state of patients with Duchenne muscular dystrophy. Its implementation at home (after prior training of parents/caregivers) is effective and easy to perform, and is also of great importance for the better quality of life of these patients.

The interpretation of the obtained results and their critical comparison with the available data from the world literature reveals the good scientific and theoretical preparation of Tanya Dimitrova. The doctoral student skillfully derives and formulates conclusions arising from the results.

Conclusions

We can conclude that this complex study with the aim to monitor of the influence of the multidisciplinary treatment approach, with an emphasis on kinesitherapy, quality of life, motor and functional deficit in patients with Duchenne muscular dystrophy, due to skillfully set goals and objectives and precise methodological tools, on a sufficient number of patients, allow the doctoral student to obtain interesting results, some of which are of a contributing nature, and others of important practical importance for planning diagnostic and therapeutic approaches in this population.

Eight conclusions and 4 recommendations have been drawn, which are clearly and precisely formulated.

The **contributions** of the thesis are seven. I recommend that they be categorized as 6 scientific-theoretical and 1 scientific-applied.

Scientific-theoretical

- The clinical phenotype of Duchenne muscular dystrophy caused by mutations in the DMD gene is described in detail.
- For the first time in Bulgaria, a comprehensive study of correlations of functional disorders in patients with Duchenne muscular dystrophy has been carried out based on a combination of standardized methodologies in order to clarify aspects of the functional status.
- The influence of respiratory weakness on muscle weakness in patients with Duchenne muscular dystrophy has been assessed.
- The effect of kinesitherapy on motor functions in patients with Duchenne muscular dystrophy has been monitored and evaluated.
- The effect of the combination of kinesitherapy, corticosteroid therapy and etiopathogenetic therapy on motor functions in patients with Duchenne muscular dystrophy has been monitored and evaluated.
- The quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy has been assessed.

Scientifically applied

- A test battery has been created and tested for the study and monitoring of functional abilities and quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy, under and over 16 years of age, tailored to their functional deficits and limitations due to their motor weakness.

Of extremely high importance for the dissertation is the developed and excellently presented author's diagnostic toolkit for functional assessment, enabling assessment of the functional status, selection of a therapeutic strategy and monitoring of the effect of the applied therapies in patients with Duchenne muscular dystrophy.

The presented kinesitherapy program, tailored to the clinical stage of the patients, is very valuable from a practical point of view.

In relation to the thesis, three articles have been published in Bulgarian journals, one of which is in an indexed edition.

In conclusion, the presented thesis with its complexity, excellently set goals and objectives, with precisely conducted research, obtained results, conclusions and contributions

has all the qualities for awarding Tanya Stoycheva Dimitrova the scientific and educational degree of "doctor".

Sofia

13.01.2025

External reviewer:

Prof. Teodora Chamova, MD, PhD, DSci