

Становище

От доц. д-р Велина Неделчева Гергелчева, д.м.

Доцент към Катедрата по „Неврология, психиатрия, физиотерапия и рехабилитация, превантивна медицина и обществено здраве“, СУ „Св. Климент Охридски“; Началник Клиника по неврология, УМБАЛ „Софиямед“

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“.

Научен ръководител – проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, д.м.н.

Биографични данни. Професионалната дейност и опит на Таня Димитрова над 20 години са основно свързани с Неврологична клиника на УМБАЛ „Александровска“ като рехабилитатор, старши рехабилитатор и преподавател към МК на МУ – София. Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ е водеща научна, преподавателска и терапевтична структура за различни редки, дегенеративни, наследствени и др. заболявания на нервната система, както и Експертен център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания. Клиниката координира националните регистри за редица наследствени неврологични заболявания вкл. Прогресивна мускулна дистрофия на Дюшен, както и основните иновативни клинични проучвания с генна и модифицираща терапия.

Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен (ПМД тип Дюшен) е рядко наследствено невромускулно заболяване, дължащо се на генетичен дефект (мутация) в дистрофиновия ген, локализиран в късото рамо на X-хромозомата, кодиращ протеин - дистрофин от сакролемата на мускулната клетка. Липсата на дистрофин в мускулите води до развитието на клиничната изява на заболяването - бавно прогресираща мускулна слабост до тежка инвалидизация, кардиомиопатия и дихателна недостатъчност, които са най-честите причини за летален изход. Мускулите стават по-крехки и податливи на увруждания, а възникването на хипертрофия и фиброза спомагат за развитието на контрактури и деформитети, водещи до нарушение и загуба на самостоятелна походка, затруднения при извършване на дейностите от ежедневието.

С провеждането на експериментални изследвания и клинични проучвания в различни етапи през последните 20г., се наблюдава съществен напредък в етиопатогенетичното лечение на дистрофинопатиите. Разработени и приети са правила и консенсуси за комплексна терапия, целящи подобряване качеството на живот на пациентите в четирите основни направлениия - поддържане и подобряване на мускулната сила и функция, превенция на деформациите на гръбначния стълб, профилактика на дихателните усложнения и лечение на кардиомиопатията.

От 2012г. до днес в България освен утвърдената симптоматична терапия, като част от клинични изпитвания се провеждат терапии с прескачане на екзон за пациенти с мутации тип делеция. В края на 2018г. European Medicines Agency одобрява медикамент за лечение на nonsense мутации (nmDMD) и в началото на 2019г. с Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания у нас започва лечението на такива пациенти.

В условията на бърз темп на развитие на нови терапии и медицински стратегии при съвременното лечение на ПМД тип Дюшен пред кинезитерапията, като основен елемент от мултидисциплинарния подход за лечение се поставят високи изисквания за разработване и утвърждаване на стандартизирани методи за точна оценка на функционалното състояние и ефекта от провежданото лечение на пациентите. Независимо от това, проследяването на функционалното състояние и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен у нас остава все още неизследвано. Няма описана единна стандартна кинезитерапевтична методика.

Забавянето на прогресията на заболяването, подобряване качеството на живот и здравните грижи изискват задълбочени познания за влиянието на кинезитерапевтичните техники върху патологичните промени в двигателния дефицит при мускулната дистрофия тип Дюшен.

Основна цел на настоящото изследване е проучване на функционалното състояние и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен, като се изучават взаимовръзките между промените във функционалния дефицит и оценката на качеството на живот. Актуалността на изследването е обусловена от липсата на достатъчно проучвания по темата при ходещи пациенти и такива с ограничена или загубена самостоятелна походка, провеждащи или не кортикостероидна, генна терапия и кинезитерапия.

Дисертационният труд съдържа 240 стандартни машинописни страници. Онагледен е с 48 таблици и 62 фигури. Библиографската справка съдържа 368 заглавия, от които 18 на кирилица, 340 на латиница и 10 електронни източника.

Литературният обзор е внимателно подбран по значимост и релевантност, представен достатъчно изчерпателно за целите на дисертационния труд и показва широко разбиране на същността на проблема.

В дисертационния труд участват общо 40 пациента с генетично верифицирана диагноза ПМД тип Дюшен на възраст между 4 - 50 години всичките характеризирани лично от докторанта. Те са разделени в шест групи, според възрастта, прилаганата терапия и способностите им за ходене.

Методите са съвременни, адекватни за най-доверителните проучвания в областта на клиничните проучвания и центрове за лечение на невромускулни заболявания. В дисертацията методите са подробно описани и реферирани и пряко свързани със задачите пред докторанта:

1. Подробна анамнеза, вкл. фамилна.
2. Функционално изследване на дишането (Спирометрия)
3. 6-Минутен тест ходене (6MWT)
4. Тест за изкачване/ слизане на 4 стъпала.

5. Мануално мускулно тестване (ММТ).
6. Количествена миометрия/ ръчна динамометрия (Hand Held Dynamometry)
7. Тест за обем на движение. Гониометрия.
8. North star ambulatory assessment scale (NSAA)
9. Performance of Upper Limb module (PUL)
10. Въпросник за самооценка на функционалната способност и качеството на живот при ПМД тип Дюшен (DMDSAT)

От изключително научно и практическо значение е владенето и използването на методиката на кинезитерапията при пациенти с ПМД тип Дюшен. Тя включва аналитично подбрани физически упражнения, съобразени с индивидуалните нужди и функционалното състояние на пациента:

- 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.

Основният обем от дисертацията заемат резултатите от проучването. Прави впечатление грамотната и адекватна статистическа обработка в съответствие с поставените задачи. Всеки раздел е последван от анализ на резултатите и обсъждане. Изведени са значимите корелации и са обсъдени във връзка с известните данни от литературата.

В настоящият дисертационен труд е проследено лонгитудинално функционалното състояние и качеството на живот на пациентите в различен амбулаторен етап от заболяването, и комбинацията от проведените терапии. Пациентите са разделени в групи според провежданата терапия и според способността им за ходене. Проведени са пет серийни оценки, включващи специфични функционални тестове и скали за оценка на

функционалния статус. Въз основа на тях са дадени препоръки и методични указания за кинезитерапия.

Сравнени са получените резултати между групите пациенти и литературните данни. С получените резултати е потвърден ефекта на кинезитерапията като самостоятелен метод и комбинацията с другите терапии върху функционалните способности и забавянето на усложненията от прогреса на заболяването. Затвърдено е мнението, че ранното започване на кинезитерапията и адекватната медикаментозна терапия отлагат бързия прогрес и тежката инвалидизация на пациентите.

Следват изводи и приноси – методични и научно-приложни, както и научно-теоретични.

От изключително значение в областта на невромускулните заболявания са направените препоръки за кинезитерапевтична оценка, проследяване и интервенции при пациенти с ПМД тип Дюшен, които заслужават според мен допълнително публикуване и разпространение у нас в полза на пациентите и техните семейства.

Представените научни публикации и участия във връзка с дисертационния труд на Таня Стойчева Димитрова напълно отговарят на изискуемото.

Убедено препоръчвам присъждане на образователната и научна степен “Доктор” по Научната специалност: „Кинезитерапия“.

Доц. В. Гергелчева, д.м.

06.02.25

София

Scientific Evaluation Statement

By A/Prof. Velina Nedeltcheva Guergeltcheva, MD, Ph.D

Associate professor at the Department of Neurology, Psychiatry, Physiotherapy and Rehabilitation, Preventive Medicine and Public Health, Sofia University "St. Kliment Ohridski"
Head of the Clinic of Neurology, University Hospital Sofamed

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"

Scientific supervisor: Prof. Dr. Ivailo L. Tournev, M.D., D.Sci.

Biographical data. Tanya Dimitrova's professional activity and experience for over 20 years are mainly related to the Neurological Clinic of UMBAL "Alexandrovska" as a kinesitherapist, senior kinesitherapist and honorary assistant at the MK of MU - Sofia. The Clinic of Neurology of UMBAL "Alexandrovska" is a leading scientific, teaching and therapeutic structure for various rare, degenerative, hereditary, etc. diseases of the nervous system, as well as an Expert Center for hereditary neurological and metabolic diseases. The clinic coordinates the national registries for a number of hereditary neurological diseases, incl. Duchenne muscular dystrophy, as well as the main innovative clinical trials with gene and modification therapy.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is one of the most common inherited neuromuscular diseases due to a genetic defect (mutation) in the dystrophin gene, localized in the short arm of the X chromosome, encoding a protein-dystrophin from the scroll of the muscle cell. The lack of dystrophin in muscle leads to the development of the clinical manifestation of the disease-slowly progressive muscle weakness to severe disability, cardiomyopathy, and respiratory failure, which are the most common causes of lethality. Muscles become more fragile and vulnerable than their

normal state, and the occurrence of hypertrophy and fibrosis contribute to the development of contractures and deformities, leading to impaired and loss of independent gait, and difficulties in performing activities of daily living (ADL).

Over the past 20 years, significant advances have been made in the etiopathogenetic treatment of dystrophinopathies, supported by experimental studies and clinical trials at various stages. Policies and consensus guidelines have been developed to promote comprehensive therapy aimed at enhancing the quality of life (QoL) of patients, focusing on four key areas: maintaining and improving muscle strength and function, preventing spinal deformities, avoiding respiratory complications, and treating cardiomyopathy.

Since 2012, clinical trials in Bulgaria have included exon-skipping therapies for patients with deletion-type mutations as part of the established symptomatic treatment. In late 2018, the European Medicines Agency approved a drug targeting nonsense mutation (nmDMD) and by early 2019, the National Consensus for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Inherited Neuromuscular Diseases in Bulgaria had begun treating such patients.

With the rapid development of new therapies and strategies in modern DMD treatment, kinesitherapy has become a crucial element of the multidisciplinary approach. This has increased the demand for standardized methods to accurately assess functional status and treatment outcomes. Despite these advances, the follow-up of functional status and quality of life in DMD patients in Bulgaria remains underexplored, and standardized kinesitherapy methodology has been established.

Slowing disease progression and improving quality of life and health care require a thorough knowledge of the impact of kinesiotherapy techniques on pathological changes in motor deficits in Duchenne muscular dystrophy.

The aim of this study is to assess the functional status and their quality of life of patients with DMD by analyzing the relationships between changes in functional deficit and quality of life scores. The study's relevance stems from limited research available on ambulatory patients and those with restricted or lost ambulatory ability (independent gait), whether or not they are undergoing or not corticosteroid, gene therapy and kinesitherapy.

The dissertation contains 240 standard typewritten pages. It is illustrated with 48 tables and 62 figures. The bibliographical reference includes 368 titles, 18 in Cyrillic, 340 in Latin, and 10 electronic sources.

The literature review has been carefully selected for its significance and relevance, presented comprehensively enough for the purposes of the thesis and shows a broad understanding of the nature of the problem.

A total of 40 patients with a genetically verified diagnosis of Duchenne muscular dystrophy aged between 4 - 50 years participated in this thesis, all of them personally examined by the PhD student. They are divided in six groups according to age, the therapy administered and their walking ability.

The methods are in line with the most confident studies in the field of clinical trials and centers for the treatment of neuromuscular disorders. The methods are described in detail and referenced and directly related to the tasks of the PhD study:

1. Detailed anamnesis, including family history.
 2. Pulmonary function test (Spirometry)
 3. 6-Minute walk test (6MWT)
 4. 4-stairs climb/descent test.
 5. Manual muscle testing (MMT).
 6. Quantitative myometry/Hand Held Dynamometry
 7. Goniometry
 8. The North star ambulatory assessment scale (NSAA)
 9. Performance of Upper Limb module (PUL)
 10. DMD Functional Ability Self-Assessment Tool and Quality of Life Questionnaire (DMDSAT) with patient-reported scores.

Of extreme scientific and practical importance is the mastery and use of the kinesitherapy methodology in patients with Duchenne muscular dystrophy. It includes analytically selected physical exercises tailored to the individual needs and functional status of the patient:

- General strengthening - active, passive and passive-active exercises;

- Stretching;
- Exercises with and on equipment.
- Isometric and isotonic contractions;
- Breathing exercises and postural training;
- Sport and elements of sport.

The main volume of the dissertation is occupied by the results of the study. The competent and adequate statistical processing is impressive. Each section is followed by an analysis of the results and a discussion. Significant correlations are derived and discussed in relation to known data from the literature.

In this thesis the functional status and quality of life in different ambulatory stages of the disease were followed longitudinally, and the combination of the therapies performed. Patients were divided into groups according to the therapies administered and their walking ability. Five serial assessments were performed, including specific functional tests and scales to assess functional status. Based on these, recommendations and guidelines for kinesitherapy were given.

The results of the patient groups and the literature data were compared. The effect of kinesitherapy as a stand-alone method and in combination with other therapies on functional abilities and delay of complications of disease progression was confirmed. Also, the study confirms that the early initiation of kinesitherapy and adequate drug therapy delay the rapid progress and severe disability of patients.

Following are conclusions and contributions - methodological and scientifically applicable, as well as scientifically theoretical.

Of extreme importance in the field of neuromuscular diseases are the recommendations made for kinesitherapeutic assessment, follow-up and interventions in patients with Duchenne muscular dystrophy. They deserve, in my opinion, additional publication and dissemination in our country for the benefit of patients and their families.

The presented scientific publications and contributions in connection with the dissertation thesis of Tanya Stoycheva Dimitrova fully meet the requirements.

I confidently recommend the awarding of the educational and scientific degree “Doctor”

in the public health scientific specialty: "Kinesitherapy".

Assoc. Prof. V. Guergeltcheva, MD, PhD

06.02.25

Sofia