



**Универзитет „Св. Кирил и Методиј“  
Медицински факултет - Скопје**

**ПРОГНОСТИЧКА ВАЖНОСТ НА 6-МИНУТЕН ТЕСТ НА ОДЕЊЕ  
КАЈ ПЕДИЈАТРИСКИ ПАЦИЕНТИ СО  
ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЈА DUCHENNE И  
ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА**

**Докторска дисертација  
асс. д-р Наталија Ангелкова**

**Ментор  
проф. д-р Мирјана Кочова**

**Скопје, 2018**

*На родителите и најблиските,  
со неизмерна почит и благодарност,  
на сопругот и синот, со љубов.*

## **Б л а г о д а р н о с т**

*Ја изразувам мојата благодарност на проф. д-р Мирјана Кочова, за укажаната доверба за менторство на овој труд, на поддршката и помошта во тек на долгогодишната успешна соработка.*

*Благодарност на прим. д-р Весна Саболиќ, за пренесеното знаење, за постојаната помош, поддршка и професионална соработка која прерасна во искрено пријателство.*

*Благодарност на проф.д-р Филип Дума за довербата и постојаниот поттик кон нови искуства и знаење.*

*И благодарам на проф.д-р Весна Велиќ Стефановска, за статистичката обработка на резултатите, посебно за искрената поддршка и помош при изработката на овој труд.*

*Им благодарам на моите драги соработници – персоналот на одделот неврологија, невролошката амбуланта и одделот за цистична фиброза, за постојаната посветена работа, грижа и помош при секојдневните работни предизвици како и при изработката на оваа студија.*

*Ја изразувам својата благодарност на пациентите, учесници во студијата и нивните родители, и на учесниците кои доброволно се вклучија во студијата и нивните родители, за успешната соработка.*

## **Содржина**

### **Апстракти**

### **Листа на кратенки**

#### **1. Вовед**

- 1.1. Хронични болести- дефиниција, класификација,
- 1.2. Функционални тестови
  - 1.2.1. Поим, поделба на функционалните тестови
  - 1.2.2. 6-минутен тест на одење - (6MWT) - можности за употреба

#### **2. Мотив**

#### **3. Цели на студијата**

#### **4. Прогресивна мускулна дистрофија Duchene ДМД**

- 4.1. Дефиниција, клиничка слика, генетска основа
- 4.2. Дијагностички критериуми за проценка на пациентите со ДМД,
- 4.3 Важност на 6MWT во проценката и следењето на пациенти со ДМД

#### **5. Цистична фиброза (ЦФ)**

- 5.1 Дефиниција, клиничка слика, генетска основа
- 5.2 Дијагностички критериуми за проценка на пациентите со ЦФ
- 5.3 Употреба на 6MWT во проценката и следењето респираторната функција на пациенти со ЦФ

#### **6. Материјал, методи и статистичка анализа**

#### **7. Резултати**

#### **8. Дискусија**

#### **9. Заклучоци**

## ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ

ДМД	Duchenne мускулна дистрофија
ЦФ	цистична фиброза
6MWT	6 minute walking test (6-минутен тест на одење)
6MWD	6 minute walking distance (дистанца помината за 6 минути)
NSAA	North Star Ambulatory Assessment (NSAA тест)
TFT	Timed function test (временски функционален тест)
TRF	Time for rising from the floor (временски Gowers тест)
10MW	10 meter walk (10 метри одење)
10MR	10 meter run (10 метри трчање)
FEV1	форсиран експираторен волумен во 1 секунда
FVC	форсиран витален капацитет
O2 sat%	кислородна сатурација
WHO (СЗО)	World Health Organization (Светска Здравствена Организација)
ATS	American Thoracic Society( Американско респираторно здружение)
TREAT-NMD	Translational Research in Europe - Assessment&Treatment of Neuromuscular Diseases
US CDC	United States Centers for Disease Control and Prevention
MRC	Medical Research Council

## **Прогностичка важност на 6- минутен тест на одење кај педијатриски пациенти со прогресивна мускулна дистрофија Duchenne и цистична фиброза**

### **Апстракт**

**Вовед:** Кај хроничните болести како прогресивната мускулна дистрофија Duchenne (ДМД) се јавува прогресивно слабење на моторните функции а кај цистичната фиброза (ЦФ) се намалува респираторниот капацитет. За следење на текот на болеста и ефектите од третманот, се вовеле функционална проценка на пациентите при поставување на дијагнозата и за време на лекувањето со примена на 6-минутниот тест на одење (6 minute walking test-6MWT) и други функционални тестови.

**Цел:** Да се одреди моторната функција кај пациенти со ДМД со примена на 6-минутниот тест на одење, на почетокот на студијата и една, две и три години по спроведуваната терапија; да се направи корелација со лабораториските наоди, со други функционални тестови и со типот на генетскиот дефект (делеции, дупликации, точкести мутации).

Да се одреди степенот на респираторната слабост кај пациенти со ЦФ со 6 минутниот тест на одење на почетокот на студијата и една година потоа.

**Материјал и методи на истражување :** Кај 30 пациенти со ДМД на возраст од 5-12 години и кај 30 пациенти со ЦФ на возраст 5-18 години беше изведен 6-минутниот тест на одење на почетокот на студијата и една година подоцна и добиените резултати се споредија контролни групи здрави испитаници, соодветни по пол и возраст на испитуваните групи пациенти.

Кај пациентите со ДМД се спроведе проспективно следење и корелација на 6-минутниот тест на одење со тестот на одење и трчање во должина од 10 метри, временскиот Gowers тест, NSAA( North Star Ambulatory Assessment) на почетокот и една, две и три години од почеток на студијата.

**Резултати :** Резултатите од функционалните тестови покажаа ран стадиум на болеста кај ДМД испитаниците со добра моторна функција под стандардна терапија со гликокортикоиди и според тоа се направи предвидување за сочувана самостојна подвижност кај сите 30 испитаници за следните 1 до 4 години. Најдобри перформанси покажаа пациентите на возраст до 7 години и со почетна помината дистанца над 350 метри за 6 минути. Незначително подобри перформанси имаа пациентите со дупликации во генот за дистрофин во однос на оние до друг тип мутации. Намалување на кислородната сатурација при 6-минутниот тест на одење кај пациентите со ЦФ како параметар на респираторна инсуфициенција беше во корелација со низок почетен FEV1 под 60%. Кај обете групи испитаници ДМД и ЦФ се процени нормална адаптивност при оптеретување еквивалентно на секојдневна физичка активност преку анализата и следењето на виталните параметри во тек на изведување на функционалните тестови.

**Заклучок** Според интернационалните стандарди за лекување на пациенти со ДМД и ЦФ, шест минутниот тест на одење се вовеле како задолжителна процедура за следење на текот на болеста и за планирање на терапискиот пристап. Резултатите од тестот би можеле да помогнат за регрутирање на пациенти за ген специфична терапија кај ДМД и ЦФ, како и кандидати за белодробна трансплантација кај ЦФ.

**Клучни зборови:** 6-минутен тест на одење, прогресивна мускулна дистрофија, цистична фиброза.

## **Prognostic importance of the six-minute walk test in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy and cystic fibrosis**

**Introduction:** Natural course of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) means progressive loosing of motor functions and in cystic fibrosis (CF) means reduction of the functional respiratory capacity. To follow up the disease progression and the treatment effects we have introduced functional assessment at the time of diagnosis and during the treatment performing the six-minute walk test - 6MWT and other functional tests.

**Aim:** To assess the motor function in DMD patients by performing the 6MWT, at the beginning of the study and one, two and three years after starting the treatment; to correlate it with laboratory findings and with other functional tests and with the type of the specific genetic defect (deletions, duplications, point mutations).

To assess the respiratory weakness in patients with CF performing the 6MWT and other functional tests.

**Material and methods:** 30 DMD patients at 5 to 12 years age and 30 CF patients at 5 to 18 years of age performed the 6MWT at the beginning of the study and one year after. The results were compared to the results of the 6MWT performed by age and sex matched healthy individuals.

Performances of 6MWT, 10 meter walk/run test, timed Gowers test and NSAA ( North Star Ambulatory Assessment ) in DMD patients were prospectively followed at the beginning of the study and after one, two and three years follow up.

**Results:** Functional assessment confirmed early stage of the disease in DMD patients with good motor function under steroid treatment predicting preserved self mobility in all the 30 patients for the next 1 to 4 years. Best performances had the young patients less than 7 years of age and those with basic 350 meters passed distance. Insignificantly better performances had the patients with duplications in the dystrophin gene correlating with those with other type of mutations. Diminished oxygen saturation during 6MWT in CF patients was noticed at patients with low starting FEV1 below 60%. Both examined groups DMD and CF had normal adaptability after equal performance on everyday physical activities measuring the vital signs.

**Conclusions:** Following international standards of care for patients of DMD and CF we introduced the 6MWT as a mandatory procedure for assessment of the disease progression and for treatment decisions. Test performances can be a valuable help in recruitment of patients for gene specific therapy in DMD and CF patients, as well as candidates for pulmonary transplantation in CF patients.

**Key words:** 6-minute walk test, Duchenne muscular dystrophy, Cystic fibrosis

Застапеноста на хроничните болести и нивниот профил се менуваат значајно во последните години во светски рамки , во правец на зголемување на бројот на заболени, но и во правец на времето на преживување кај болните со хронични болести. Современите тераписки пристапи овозможуваат подобрување на квалитетот на живот и подолго преживување кај болните со хронични болести. Со ваквиот тек на настаните се јавува потреба од дефинирање на природниот тек на болеста и проценка на успехот на применетата терапија. Ваквата проценка, освен според клинички наоди, потребно е да се остварува со соодветни квантифицирачки методи како лабораториски анализи, мерења, функционални тестови. Тие стануваат императив според стандардите за лекување на хроничните детериорирачки болести. Новите тераписки пристапи се предмет на интензивно истражување во правец на намалување или одложување на степенот на дисабилитет. Функционалната проценка и следење претставуваат метод да се одреди степенот на оштетување на функциите на организмот, како и начин да се процени ефикасноста на новите лекови во одржување и/или подобрување на овие функции.



# 1.ВОВЕД

## 1.1. Хронични болести - дефиниција, класификација

Според Светската здравствена организација хронична болест се однесува на група болести кои имаат тенденција да бидат долготрајни и имаат перзистентни ефекти врз здравјето. Околу 60% од вкупната смртност во светски рамки отпаѓаат на хроничните болести (1).

Тие имаат голем број потенцијални влијанија (медицински и психолошки) како врз индивидуата, нејзиното семејство, така и врз општеството во целина. Тенденцијата на современата медицина е изнаоѓање мерки за подобрување на квалитетот на живот кај овие лица со што би се намалил и економскиот товар за општеството.

Околу 15-18 % од сите болести во детството отпаѓаат на хроничните болести со низа критериуми за нивно дефинирање (2).

Според WHO; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD], 10th revision, Geneva, Switzerland, 1992 (3), како хронична болест или состојба се дефинира онаа која

- се јавува кај деца на возраст 0-18 години,
- е дијагностицирана врз база на медицински установени знаења користејќи репродукцибилни и валидни методи или инструменти според професионални стандарди,
- не е излекувачка или е високорезистентна на третман
- е присутна во период подолг од 3 месеци или се јавила три или повеќе пати во последната година и веројатно повторно ќе се појави.

Вродените хронични болести во најголем дел се генетски условени (мускулна дистрофија, цистична фиброза, метаболички болести). Кај секоја од овие болести се познати многу мутации што доведуваат до изменет генетски продукт - изменет протеин кој не ја врши или делумно ја врши својата функција. Според новите трендови во областа на клиничката генетика, за предикција на текот на болеста не е доволен податокот за постоење на мутацијата, туку колку е таа тешка, што е предмет на интерес на генотип - фенотип студиите. За голем број од овие студии не е доволен податокот за „тешка“ или „лесна“ клиничка слика на болеста, туку е потребна соодветна и прецизна алатка за проценка на степеност на нарушување на квалитетот на живот или

степенот на инвалидитет кај секоја од овие генетски условени болести. Единствено на тој начин може да се одреди кои од мутациите во геномот имаат полесни, а кои потешки промени за индивидуата. Врз база на заклучоците на овие генотип - фенотип студии се повеќе се надоврзуваат студии за примена на генетска терапија од типот на exon skipping терапија кај мускулна дистрофија и цистична фиброза (4).

## **1.2 Функционални тестови**

### **1.2.1. Поим, поделба на функционалните тестови**

Во зависност од засегнатиот орган или систем, во дијагностиката се применуваат стандардизирани медицински процедури - дијагностички постапки, специфичен третман. За да се следи природниот тек на болеста, да се проценат симптомите и знаците при дијагнозата; да се одредат влијанието и успехот од применетата терапија, како и промената во секојдневното функционирање на пациентот, потребно е да се применуваат точно дефинирани постапки и процедури. Тие опфаќаат клинички и параклинички методи, лабораториски и психолошки испитувања кои се изведуваат во одредени интервали во тек на долготрајниот процес на следење и лекување на пациентите. Посебно место во текот на следењето и лекувањето на хроничните болести имаат функционалните тестови. Во употреба се низа тестови кои имаат за цел да направат квантифицирање на состојбата на еден орган, систем или организмот во целост. Функционални тестови: стрес-тест за одредување на функцијата на кардиоваскуларниот систем, функционални респираторни тестови за квантифицирање на белодробната функција. За нарушувањата во моторната активност, опфаќајќи положба во просторот, можност за самостојно одење, но и движења за извршување на секојдневни активности, постојат низа тестови кои се предмет на оваа клиничка компаративна студија.

### **1.2.2. 6-минутен тест на одење – 6 minute walking test (6MWT) - можности за употреба**

6- минутниот тест на одење е валидизиран во 2002 година од Американското респираторно здружение при следење на пациентите со пулмонална хипертензија. Потоа се применува кај пациенти со тешка форма на срцево и белодробно оштетување. Може да предвиди морталитет и морбидитет кај овие пациенти. Тој е лесен за изведување, уверлив и точен.

Индициран е кај следниве состојби:

при проценка на успех од медикаментозен третман – пулмонални и кардиолошки заболувања.

пред и по третман - кај хируршки интервенции на белодробие вклучувајќи и белодробна трансплантација, хронична опструктивна белодробна болест, рехабилитација по белодробна болест или нејзина егзацербација.

пулмонална хипертензија, срцева слабост.

Одредување функционален статус во момент на мерење кај цистична фиброза (ЦФ), хронична опструктивна белодробна болест, срцева слабост, фибромијалгија, периферна васкуларна болест, Duchenne мускулна дистрофија (ДМД), спинална мускулна атрофија (СМА).

Предиктор на морбидитет и морталитет кај хронична опструктивна белодробна болест, срцева слабост, примарна пулмонална хипертензија, ДМД, СМА.

Тестот е валидизиран според правилата на Американското респираторно здружение  
ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test (5).

Според АТС, одењето се смета како секојдневна активност која е изводлива кај сите групи пациенти со различна патологија. Пациентите со респираторни проблеми како астма, хроничен бронхитис, пулмонална хипертензија, како и мускулни и ревматски болести би можеле да покажат разлика во текот на следењето. Дистанцата што ќе се помине во тек на 6 минути е информативна за состојбата на сите органи и групи органи како системска циркулација, срцева и пулмонална активност, невромускулни единици и метаболизам на мускулите. Вака изразена оваа активност претставува дневна субмаксимална активност – функционален статус кој е валиден за моменталната состојба на организмот во услови на нормално функционирање, како и при страдање кај организмот како предиктор за морбидитет и морталитет.

Кај невромускулните заболувања се користи за проценка на моторната издржливост судејќи според поминатата дистанца и промените во виталните параметри. Соработка меѓу пациентот и изведувачот, мотивација, разјаснување и разбирање на начинот на изведување на тестот се исто така влијателни врз конечниот резултат.

Резултатот од изведениот тест се изразува со апсолутна вредност како должина на помината дистанца изразена во метри за 6 минути. Вредноста може да се изрази и како процент од предвидена дистанца за одреден пациент со што покрај информативна станува и предиктибилна за состојбата на истиот.

Од 6 минутниот тест на одење изведен кај здрави деца во училишна популација добиени се референтни вредности за одредена возраст.

Според Lammers AE средна помината дистанца за 6 минути кај 328 деца од обата пола на возраст 4-11 години (54 % машки), изнесува 470 метри ( $\pm 59$ м), од 4 до 7 години (4 г.  $383 \pm 41$  m; 5 г.  $420 \pm 39$  m, 6 г.  $463 \pm 40$  m; 7 г.  $488 \pm 35$  m). Кислородната сатурација пред и во тек на тестот била 97-99% а пулсот пораснал од  $102 \pm 19$  до  $136 \pm 12$  удари во минута на почеток и крај на тестот (6).

Според Priesnitz (7), 188 деца на возраст 6-12 години од кои 92 машки поминале  $579,4 \pm 68,1$  метри за 6 минути.

Според Goemans (8), средна дистанца за 6MWT кај 90 машки деца на возраст 5-12 години изнесувала  $555.5 \pm 93$  метри со брзина на движење  $92.6 \pm 16.6$  m/min.

Турските автори (9) известуваат за дистанца од  $542 \pm 97$  метри помината од страна на машки и  $530 \pm 92$  метри помината од страна на женски индивидуи на возраст 11 до 18 години.

Според рапортите при проценка на поминатата дистанца се земаат предвид повеќе фактори. Девојчињата поминуваат помала дистанца за 6 мин во однос на момчињата на иста возраст, поголемата телесна тежина ја намалува брзината на движење како и возраста. Условите за изведување исто така може да влијаат на резултатот – пократок коридор и повеќе свртувања за 6 минути значат помала брзина. Висината претставува предност за поминување поголга дистанца за 6 минути. Lammers рапортира 470м за 6 мин. поминати од страна на деца на возраст 4 до 11 години. Дистанцата се зголемува според возраста од 4 години ( $383 \pm 40$ ) до  $488 \pm 35$ м на возраст 7 години без особена разлика меѓу машките и женските на таа возраст. Најголем пораст се јавува од 5 до 8 години возраст. Се смета дека по 8 година антропометриските варијации се помали во однос на претходниот период на раст и на интензивна мускулна активност. Gaiger (10) прикажува пораст на дистанцата со возраста следејќи постигања на 528 деца на возраст од 3 до 18 години. Кај машки таа изразена преку средна вредност изнесува од 667,3 до 727,6м, кај женски 655,8 до 660,9 м. Ваквите постигања кај здрави индивидуи служат како референтни во однос на постигањата на пациенти со различни болести на иста возраст.

**2. МОТИВ** за изработка на студијата е потребата да се воведат функционалните тестови, пред сè 6-минутниот тест на одење како контрола на состојбата при лекување кај децата со хронични болести. Овие тестови не се применувани досега во нашата средина. Во трудот се опфатени две хронични прогресивни болести - прогресивна мускулна дистрофија Duchenne (ДМД) и цистична фиброза (ЦФ). Слабењето на самостојното одење и намалувањето на респираторниот капацитет се основните белези на природниот тек на овие болести. Со поставување на дијагнозата и започнување на хроничниот третман, континуирано следење на прогресијата на симптомите, намалувањето на моторната активност, намалувањето на респираторната адаптивност при оптоварување треба да се регистрираат со помош на стандардизирани проценки (11,12,13).

### 3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

1. Да се воведат временските тестови како дел од функционалната проценка и следење кај пациенти со ДМД:
  - 10 метри одење-трчање
  - временскиот Gowers тест
  - 6-минутниот тест на одење
  - функционален тест North Star Ambulatory Assessment
2. Да се направи алгоритам на постапки за стандардизирана функционална проценка и следење на децата со ДМД (биохемиски, временски, функционални, респираторни, кардиолошки).
3. Да се проследи степенот на влошување на перформансите, а со тоа и стадиумот на болеста кај испитаниците со ДМД со помош на временските тестови 10 метри одење-трчање, временскиот Gowers тест, 6-минутниот тест на одење и North Star Ambulatory Assessment лонгитудинално во тек на временски период од 1, 2 и 3 години во тек на стероидната терапија.
4. Да се направи генотип-фенотип корелација меѓу моторните перформанси на испитаниците во споредба со најдениот молекуларен дефект (делекции, дупликации, точкести мутации).
5. Да се процени степенот на промена на респираторната функција кај пациентите со цистична фиброза при оптоварување со 6-минутниот тест на одење, следејќи ги кислородната сатурација, поминатата дистанца и оптоварувањето на виталните параметри.
6. Да се направи генотип-фенотип корелација меѓу моторните перформанси и стадиумот на белодробната болест на испитаниците во споредба со најдениот молекуларен дефект кај пациентите со ЦФ.
7. Да се воведат 6-минутниот тест на одење во секојдневната практика на следење и лекување на деца со ДМД и ЦФ за да може да се воведат и кај други пациенти со хронични болести кај кои досега во Република Македонија не се изведувани.

## 4. ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЈА DUCHENE (ДМД)

### 4.1. Дефиниција, клиничка слика, генетска основа

Прогресивната мускулна дистрофија Duchenne (DMD) претставува X-врзана дегенеративна болест на скелетната мускулатура која се манифестира со прогресивно влошување на способноста за одење и загуба на самостојната подвижност во раната адолесценција.

Според Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] reference 310200 инциденцата изнесува 1 на 3600 – 6000 машки новородени (12). Преваленцата пак значајно расте со подобрувањето на целосниот третман и продолжувањето на животот кај овие пациенти (13).

Природниот тек на болеста оди во правец на слабеење на мускулните функции и нивно прогресивно губење, што се манифестира како слабеење на моторните способности во секојдневниот живот - пешачење на кратки релации, качување по скали. Прогресивното засегање на дишната мускулатура и срцевиот мускул се причина за рана смртност во втората декада од животот. Причината за појава на болеста лежи во структурната промена на молекулата на дистрофинот, еден од групата на цитоплазматски протеини кои го поврзуваат мускулното влакно со околниот екстрацелуларен матрикс. Неговата функција се состои во зајакнување на мускулните влакна и нивна заштита од постојаната екстремна контракција и релаксација. Генот за дистрофин е лоциран на краткиот крак на хромозомот X и е најголем досега познат ген кај човекот - се состои од 79 егзони кои покриваат 2.000.000 базни парови, што го прави доста вулнерабилен на промени. Постојат повеќе од 1000 опишани мутации, при што најбројни се делеции на одреден број егзони, најчесто дистрибуирани во егзоните 2-9 и 45-47 (14,15,16,17,18,19). Дупликации, транслокации и точкести мутации се поретки но значајни. При постоење на мутација, дистрофинот е отсутен или структурно променет и не може да ги обезбеди еластичноста и јачината на мускулните влакна. Тоа води до прогресивна мускулна дегенерација.

Според експресијата на болеста постојат различни фенотипови. Најблага форма е Becker мускулна дистрофија, а потоа и интермедиерната форма. Обете имаат поблаги симптоми, може да ја одржат мобилноста подолг период, по 16 години. Различните генотип-фенотип манифестации се предмет на нови студии. Околу 10% од женските носители на болеста имаат манифестации на примарно мускулно страдање, особено

засегајќи го срцевиот мускул или поретко когнитивниот развој. Ретки случаи на полна клиничка слика на ДМД се опишани и кај женски индивидуи (20).

#### **4.2. Дијагностички критериуми за проценка на пациентите со ДМД**

Задоцнување во моторните постигања, проодување по 18 месеци возраст, тешкотии во движење и замор, неможност за качување по скали се знаците што иницираат невролошка, односно развојна проценка. Најчесто се забележуваат по третата година од животот. Невролошкиот статус се изведува со посебно проценување на грубата моторна сила, положбата на телото во просторот при стоење и при движење, опсегот на активности кој кај помалите деца се проверува и преку специфични скали за развојна проценка како Beuley III или Denver. Одредување време за кое пациентот го изведува Gowers тестот е исто така дијагностички значајно. На 3 години возраст можно е утврдување моторен дефицит во споредба со здрави деца на истата возраст. Кај децата со ДМД се забележува значајно намалување на мускулната сила со возраста, кон 5 годишна возраст можно е тоа да изнесува 50-60% (21).

Природниот тек на болеста е добро познат и предвидлив. Првично настапува ослабување на функцијата на проксималните мускулни групи и Gowers тестот станува потешко изводлив. Времето за негово изведување од 3 до 5 секунди кон петтата година е значајно продолжено над 20 секунди и повеќе од осмата до десеттата година, сè до конечна неможност за негово изведување од десеттата до дванаесеттата година возраст. Во овој период, настапува и неможност за качување по скали и потоа неможност за самостојно одење. Асцендентното слабеење на функциите на мускулите по групи, особено екстензорите, појавата на контрактури и несоодветниот раст во висина резултираат со појава на сколиоза во торако-лумбалниот предел. Неможноста за активни движења со долните екстремитети и забавени и тешко изводливи антигравитациски движења со горните екстремитети водат до неопходност за користење на инвалидска количка. Постепено ослабува респираторната мускулатура. Момчињата со ДМД имаат најдобри моторни постигања на возраст од 7 години, кои се намалуваат со секоја следна година за околу 10% до адолесценцијата. Потребни се респираторни вежби, физикална терапија во континуитет, неинвазивна механичка вентилација, асистирано искашлување и кардио-протективна терапија.



Првичен биохемиски маркер со кој се поставува сомнение за болеста е покачена вредност на креатин фосфокиназа(ЦПК) во крвта. Покачените вредности на ЦПК може да изнесуваат 10 пати, но најчесто се над сто пати повисоки од нормалните вредности. Тие би можеле да се регистрираат најрано непосредно по раѓањето. Постојат размислувања за ран неонатален скрининг за ДМД врз основа на одредување на серумски ЦПК. Со оглед на инциденцата тој би имал значење при рано воведување на генска терапија (12).

Високи вредности на серумските трансминази (аспартат аминотрансфераза и аланин аминотрансфераза), следени со високи вредности на креатин фосфокиназа, треба да упатат на примарно мускулно страдање. Доколку се јават кај машки деца во рана возраст неопходно е најпрвин генетско испитување во правец на мускулна дистрофија, пред да се предвиди хепатална биопсија.

Потврдени високи вредности на ЦПК упатуваат на потреба од диференцирање на мускулниот маркер – отсутен или оштетен дистрофин. Тој би се детектирал со анализа на биоптичен материјал од напречно пругаста мускулатура добиен со тенкоиглена биопсија или со отворена мускулна биопсија доколку постои сомнение за повеќе типови мускулна дистрофија. Биопсијата и анализата на добиениот материјал се специфични процедури кои се изведуваат во референтни миолошки центри. Ваквите специфични дијагностички процедури бараат искуство и експертиза во изведувањето и во толкувањето на наодите. За детекција и квантифицирање на молекулот на дистрофин во мускулите се користат имунохистохемиски и имуноблотинг методи. Тие толкувани од страна на патолог кој се занимава со невромускулна патологија би можеле да бидат од значење и за одредување на стадиум на болеста врз основа на количеството дистрофин во мускулите и неговата молекулска маса. Во хистопатолошката дијагностика на ДМД не е потребна анализа со електронска микроскопија (12,13).

Следен чекор во дијагностиката е молекуларна анализа на генот за дистрофин. Таа е задолжителна при позитивна мускулна биопсија, имајќи предвид потребата од диференцирање на точниот генетски дефект заради генетско советување на семејството како и планирање на следни тераписки чекори како генетска специфична терапија. Доколку примарно се постави дијагноза со генетска анализа, мускулната биопсија може да се избегне.

Сепак, доколку имаме пациент со суспектен клинички наод и високи вредности на ЦПК, а не се потврдени мутации во генот за дистрофин, мускулна биопсија и хистолошка анализа би биле потребни.

Стандардните неврофизиолошки испитувања, како електроневромиографија, имаат свое место во дијагностиката кај невромускулните болести. Кај ДМД пациентите, таа би била корисна доколку не е достапна молекуларната дијагностика или хистопатолошката обработка.

МЛПА (multiple ligation - dependent probe amplification) и amplifiable probe hybridization овозможуваат целосна анализа на генот за дистрофин и ги детектираат покрупните промени како делеции и дупликации. Мултиплекс PCR не овозможува анализа на целиот ген. За точкести мутации и мали делеции/инсерции, потребна е дополнителна анализа на генот за дистрофин – ДНК секвенционирање. Точната локализација на точкестите мутации, како и точно дефинирање на граничните точки на делециите се од значење за понатамошно генотип-фенотип карактеризирање, како и планирање терапија специфична за одредени мутации.

Во денешно време сè повеќе се посветува внимание на генотип-фенотип корелациите поради што постои стремеж се собираат голем број податоци од пациенти со веќе стандардизирана постапка на докажување на болеста и класифицирање на точниот генски дефект (12,13). Разликата во фенотипот кај пациентите се должи на типот на мутациите. При постоење на т.н. frameshift - мутации при кои настанува поместување на рамката на читање на кодоните на генот, се создава транскрипт што води до предвремено прекината синтеза на дистрофин, односно скусен или осакатен протеин. Овие пациенти имаат тежок облик на болеста. Престанатите точкести мутации од типот на супституции резултираат со поблаг фенотип. Пациентите имаат самостојно одење до раната адолесценција, а срцевата и респираторната мускулатура се активни и до 18 години.

**Генетското докажување** на мутацијата е неопходно од повеќе причини значајно за семејството и за самиот пациент:

- во процесот на генетското советување и планирањето на постапките за пренатална дијагноза за следната бременост
- денешните придобивки нудат можност за т.н. генетско лекување на засегнатото дете

- можност за корекција на мутираниот ген при планирање на следните терапевтски постапки кај пациентот, со оглед на фактот дека се на повидок низа медикаменти со можност за корекција на молекуларниот дефект - во моментот само некои од нив се достапни. Тие се предмет на напредни клинички студии за третман со „стоп-кодон” лекови. Од 2015 година аталурен (трансларна) е веќе воведен во Орфан листата на лекови и одобрен од Европската медицинска агенција (European Medical Agency) и Агенцијата за храна и лекови (Food and Drug Agency) во САД, за третман на пациенти со ДМД со nonsense мутации. Докажано е дека лекот влијае на забавување на дегенерацијата на мускулните влакна преку модификација на мРНК – транслацијата што резултира со синтеза на поиздржлив дистрофин-протеин. Повеќе студии се во напредна клиничка фаза и за exon skipping и stop codon активација и се однесуваат на одредени мутации (22).

Природниот тек на болеста оди во правец на прогресивна мускулна слабост, потешко качување по скали, потешко вертикализирање од лежечка или седечка положба и конечн, тешко движење по рамна подлога. Со спроведување на физикална и работна терапија се започнува уште при поставување на дијагнозата. Гликокортикоидна терапија се започнува по навршени 4 години возраст. Моторната детериорација е следена со слабеење и на респираторната мускулатура. Ослабена респираторна функција се регистрира преку форсиран витален капацитет кој се намалува со возраста. Прогресивна тораколумбална сколиоза се јавува поради ослабената мускулна активност, принудната положба во количка, појавата на ограничена подвижност во одредени зглобови и настанатите контрактури. Миокардната контрактилност ослабува кон адолесценцијата. Кај пациенти што примаат кортикотерапија од раната фаза на болеста, неинвазивна респираторна поддршка е потребна во средните тинејџерски години. Со кардиопротективна терапија, очекуваната кардиореспираторна инсуфициенција и смртност се одложени кон дваесеттите години.

Мултидисциплинарното следење и терапиското интервенирање кај пациентите се императив за подобар квалитет на живот и подобар исход. Постојат официјални препораки и правила донесени од релевантни институции и експертски групи TREAT-NMD (Translational Research in Europe - Assessment&Treatment of Neuromuscular Diseases) во Европа како и Центрите за контрола и превенција на болести во Соодинетите Американски Држави (United States Centers for Disease Control and Prevention) во САД. Според препораките, следењето и лекувањето на овие пациенти

се изведуваат со проценување на општите способности, опсегот на дневните активности и скорирање според скали за моторна функција, кои ќе послужат во дефинирање на стадиумот на болеста, оценка на степенот на детериорација на постигањата и регистрирање на ефектот од терапијата (4).

#### **4.3.Важност на 6MWT и функционалните тестови како мерки за проценка на исход и следење на пациенти со ДМД – outcome measures**

За да се утврди моменталната функционалност на пациентот и да се регистрира влијанието на терапијата, воведени се мерките за проценка на исход - outcome measures. Ефектот од третманот се квантифицира со мерење на постигањата и нивната промена во текот на лекувањето. Врз основа на одредениот стадиум на болест, на овој начин, се поставуваат индивидуални цели во рехабилитациските програми на секој пациент, се регулира дозирањето лекови, се планираат интервалите до следните проценувања. Постојат препораки за функционална невромускулна проценка според стручни тела како Medical Research Council (MRC) врз кои се базираат и понатамошните одлуки во третманот на пациентот. Мерките на исход треба да обезбедат висок степен на сигурност и доверба, да обезбедат вредности специфични за пациентот но и да се однесуваат и на групата пациенти на која тој припаѓа. Мерките треба да обезбедат сигурност и при повторување на тестовите. Поради наведеното, за секој протокол на лекување е важно да се одберат соодветни тестови релевантни за болеста и за одредени групи пациенти (4,5,6).

Според стандардите за лекување на пациенти со невромускулни болести се применуваат следниве чекори во моторна проценка според Bushby (23).

1. Квантифицирање на мускулната сила според MRC за идентификација на отстапување од постигањата и предвидување клиничка прогресија на болеста, проценка на одговор на терапијата, посебно на горни и долни екстремитети.
2. Степен на подвижност на одредени зглобови, временски тестови кои овозможуваат проценка на функционалност која е менлива и мерлива во текот на следењето (намален опсег на движења и појава на контрактури што ги ограничуваат движењата).
3. Лесно мерлива функционалност со временски тестови се смета дека е најподложна на промени во зависност од прогресијата на болеста – 10 мин. одење и трчање, време

да се изведе Gowers тест, 6-минутен тест на одење – тестови релевантни за доцната амбулаторна фаза кај мускулни дистрофии.

4. Проценка на дневни активности дома, на училиште, со или без потреба од адаптација на околината, помош од друго лице, честота на паѓање, можност за самостојност - пишување, служење со компјутер.

5. Специфично изразени моторни функции преку скали за моторна активност Vignos, North Star Ambulatory Assessment, EGEN classification, Hammersmith scale и други.

Според природниот тек на болеста и појавата на првите моторни засегања, помладите момчиња на возраст од 4 години и порано се најподатливи за третман. Тие сè уште имаат нормални моторни способности поради презервираниот дистрофин, како и сè уште неразвиена значајна фиброза на мускулите. Мерењето на моторните функции би било релевантно како опсервација на природниот тек на болеста. Доколку се следи медикаментозен третман, би можеле да се донесат заклучоци за влијанието на терапијата.

Засега единствена група медикаменти кои се користат кај сите пациенти со ДМД според стандардите за лекување кај ДМД се гликокортикоидите (6). Тие го одложуваат процесот на дегенерација и фиброзирање на мускулите. При иницијацијата даваат подобрување на моторните перформанси, го пролонгираат самостојното одење, овозможуваат подобар опсег на активни движења, одложуваат појава на замор, овозможуваат подобар квалитет на живот, ги одржуваат и стабилизираат респираторната и срцевата активност, превенираат сколиоза. Целта на кортикостероидната терапија е одржување на моторната активност, а напредокот кој се регистрира во ограничен и кус период од 5 до 7 или 8 година има значајно психотропно влијание врз пациентите. Иницијален третман во траење од 6 месеци покажува подобрување во мускулната маса со 0,3 до 0,75 мг преднизон. Во тек се бројни студии за лекување на ДМД со специфични таргет-лекови кои се однесуваат на генотипските белези, т.е. специфичното дејство го изразуваат врз одредени делови од генот за дистрофин (4).

Временски тестови или тестови за мерење брзина на одредена активност:

### **1. Тест 10 метри одење/10 метри трчање**

Мерење време за кое пациентот поминува 10 метри во одење со нормална брзина и со трчање се две едноставно добиени вредности кои ги опишуваат моменталната способност на пациентот, положбата и одржливоста на телото во просторот при движење. Применлив е од рана возраст, најдобро од 4 години и понатаму, изводлив и кај здрави деца и кај децата со ДМД. Кај здравата популација во предучилишна возраст времето за поминати 10 метри одење изнесува од 5-7секунди до 15 секунди и се скратува со возраста (се зголемува брзината на одење) (24, 25). Кај ДМД популација во предучилишна возраст времето за поминати 10 метри одење изнесува околу 6-7 секунди со скратување или одржување до седмата година поради физиолошкиот раст и напредок во моторни активности. Промената во времето потребно за поминување 10 метри со одење или трчање од неколку секунди има клиничка значајност и предиктибилност на следниот период кај овие пациенти. Од седмата до осмата година активноста останува одржлива за по осмата година да почне опаѓање на брзината на движење и подвижноста, се појавува ограничување во флексибилноста и скусување на Ахиловите тетиви, гегав од што резултира со подолго потребно време за поминување на одредена дистанца (26).

### **2. Временски Gowers тест**

Овој тест претставува тест на функција и траење - време потребно да се изведе Gowers тест почнувајќи од лежечка положба до конечна вертикализација. Улогата на тестот е да го измери времето до вертикализација, да го регистрира неговото продолжување кое настанува поради ослабување на мускулната сила на проксималните групи мускули на долните екстремитети. Овие последователни случувања кај пациентите со ДМД резултираат со пролонгирање на времето потребно за самостојно изведување на тестот. Следува изведување на тестот со помош – потпора од околните предмети или личности за да дојде понатаму до губиток на способноста за верикализација и неможност за изведување на тестот. Кај здрави деца во предучилишна и училишна возраст Gowers тестот се изведува за 1–3 секунди, кај децата со ДМД тој се изведува за време од 4-5 секунди до петтата т.е. седмата година, по што се изведува многу побавно (27).

### **3. 6-минутен тест на одење (6 minute walking test-6MWT)**

Овој тест е валидизиран 2002 година од Американското респираторно здружение при следење на пациентите со пулмонална хипертензија (критериуми на АТС). Потоа е применуван кај пациенти со тешка форма на срцево и белодробно оштетување. Може да предвиди морталитет и морбидитет кај овие пациенти. Тој е лесен за изведување, уверлив и точен. Според инструкциите на испитувачот, на коридор на тврда подлога во должина од 25м, се оди колку што е можно подолго (потребно е 6 минути) со нормално темпо. Пред тестот се изведуваат антропометриски мерења: телесна тежина изразена во килограми и телесна висина изразена во сантиметри. Пред и по изведениот тест се одредуваат витални параметри: пулс (број на удари во минута), број на респирации во минута, кислородна сатурација изразена во проценти оксигениран хемоглобин измерена со пулс оксиметрија. Во најголем дел од случаите тестот се изведува до крај во период до 6 минути. Се мери поминатата дистанца за 6 минути. Доколку тестот не е исполнет во целост поради пад, слабост, замор, се забележува во кој момент е прекинат тестот. Причини за прекин на тестот може да се градна болка, диспнеа која не се стабилизира по кратко време, мускулни крампи во нозете, колебање кај испитаникот, бледило, слабост. Доколку има вакви тешкотии кои се исклучиво ретка појава, изведувачите интервенираат и даваат помош (28).

Кај невромускулните заболувања се користи за проценка на моторната издржливост судејќи според поминатата дистанца и промените во виталните параметри. Соработката меѓу пациентот и изведувачот, мотивацијата, разјаснувањето и разбирањето на начинот на изведување на тестот се исто така влијателни врз конечниот резултат (29).

Според литературата, при проценка на поминатата дистанца се земаат предвид повеќе фактори. Девојчињата поминуваат помала дистанца за 6 мин. во однос на момчињата на иста возраст, поголемата телесна тежина ја намалува брзината на движење, како и помалата возраст. Условите за изведување, исто така, можат да влијаат врз резултатот – пократок коридор и повеќе свртувања за 6 минути значат помала брзина (30). Висината претставува предност за поминување на подолга дистанца за 6 минути. Lammers (6) известува за 470м за 6 мин. поминати од страна на деца на возраст 4 до 11 години. Дистанцата се зголемува според возраста од 4 години ( $383\pm 40$ ) кон  $488\pm 35$ м на

возраст од 7 години без особена разлика меѓу машките и женските на таа возраст. Најголем пораст се јавува од 5 до 8 години возраст. Се смета дека по 8 година антропометриските варијации се помали во однос на претходниот период на раст и на интензивна мускулна активност. Gaiger (10) прикажува пораст на дистанцата со возраста следејќи постигања на 528 деца на возраст од 3 до 18 години. Кај машки таа изразена преку средна вредност изнесува од 667,3 до 727,6м , кај женски 655,8 до 660,9 м.

Во еден труд (29) за постигањата на децата и адолесцентите во Швајцарија при 6MWT добиени се  $618 \pm 79$  м средна вредност на помината дистанца со статистички значајна разлика кај машки ( $626 \pm 65$ m) и женски ( $608 \pm 55$ m) индивидуи на возраст 5 до 17 години.

При изведување на тестовите кај здрави деца виталните параметри покажуваат варијации очекувани според нивната возраст и нормална секојдневна физичка активност. Срцевиот ритам ја постигнува максималната брзина во текот на изведување на тестот, тој е повисок од вредностите измерени во мирување поради физичкото оптоварување. Се известува и за забрзување на пулсот до 40% при 6MWT во однос на мирување, зависно од возраста и телесната тежина. Женските индивидуи реагираат со поголемо забрзување на пулсот во однос на машките, како и адолесцентите повеќе од децата до 7 годишна возраст (21,22). Бројот за респирации незначително се менува кај здравите индивидуи, со забрзување при изведување на тестот. Кислородната сатурација одредувана со пулс оксиметар транскутано покажува мали варијации во границите на нормалните вредности. Средниот артериски притисок по изведениот тест може да порасне до 7% во однос на оној при мирување (31).

Кај невромускулните болести, важно е да се регистрира возраста при забавување на одењето поради губење на моторната сила. Моторните постигања се најинтензивни од 5 до 7 години кога се постигнуваат и максимални резултати и кај децата со ДМД. По ова следува период на одржување од 7 до 8 година, придружен со регресија и загуба на моторната активност на возраст 12 години. Според Mazzone (32) тестовите 10м одење/трчање изнесувале од 3 до 15 секунди, а временски Gowers тестот од 1 до 25 секунди. Дистанца помината за 6 минути (6MWD) кај 112 пациенти од 4 до 17 години изнесувала 127 до 560 м/6 мин. Тестот North Star Ambulatory Assessment (NSAA) изнесувал од 6/34 до 34/34.



Според Messina, кај 107 момчиња на возраст 5 до 13 години временските функционални тестови биле: 10MW/R тестот бил изведен од 3,6 до 17,4 секунди, Gowers за 1,41 до 27 секунди а NSAA од 4/34 до 34/34. 6MWT изнесувал 383метри, т.е од 119.5 до 546.2 метри за 6 мин. (33).

Во следењето на момчињата со ДМД, важно е да се регистрираат постигањата на временските тестови при првата проценка непосредно по времето на поставување на дијагнозата како и понатаму при секоја контрола на 6-12 месеци за да се регистрираат промените.

#### **4. Тестот за амбулаторно оценување - North Star Ambulatory Assessment**

Во специфичните моторни и временски тестови одбрани за ДМД популацијата спаѓа North Star Ambulatory Assessment. Оваа скала на моторни постигања е дизајнирана, валидизирана и развивана од страна на North Star Clinical Network for Neuromuscular Disease Management во Велика Британија. Таа е специфична за мускулна дистрофија и за нејзино степенување. Постојат известувања за нејзино користење во повеќе мултицентрични студии каде што се докажуваат релевантноста и клиничкото значење (34,35,36). NSAA се состои од 17 точки кои означуваат активност како стоење, седење, исправување и одење. Активности со еден или обата долни екстремитети, самостојно или со помош. Сите постигања се проценуваат поединечно со 0, 1 или 2 бода. Нормално самостојно изведување со уредна брзина и подвижност без помош од друго лице носи 2 бода за одредено движење. Еден бод носи модифицирана активност - изведена со приспособување во просторот или со помош од страна на друго лице. Нула бодови значат неможност за независно изведување одредена активност (33,34).

Групацијата North Star рапортира промени кај момчињата со ДМД кои примаат стероидна терапија во правец на намалување на скорот за 4 единици годишно по 7 години возраст, водејќи до 13/34 во периодот по полни 12 години. До 7 години возраст, регистриран е пораст на NSAA-скорот поради умерено подобрување на моторните перформанси што се должи на природниот развој и на воведувањето на стероидната терапија по 5 години возраст. Побрзо опаѓање на функциите се бележи кај пациентите со делеција 51-53 отколку кај делеција 44-46 (36).

Mazzone известува за постигања од 6/34 до 34/34 во популација од 112 пациенти на возраст од 4 до 17 години на стероидна терапија (37).

Според Маућев клинички најдобри постигања на NSAA се помеѓу 6 и 7 години возраст кај пациентите на секојдневен режим на кортикостероиди. Постигањата на 12 години возраст опаѓаат на 50% (38).

## 5. ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА

Цистична фиброза (ЦФ) е едно од хроничните заболувања што даваат ран инвалидитет, намалувајќи го респираторниот капацитет и е најчеста причина за смртност поради вродена болест кај белата популација. Болеста е мултиорганска, ги зафаќа респираторниот, дигестивниот систем, потните жлезди и репродуктивниот тракт. Наследувањето е автосомно рецесивно, каде што носители на мутацијата се здрави индивидуи. Мутација во генот за ЦФ - CFTR (трансмембрански регулатор на спроводливост на хлорните јони) лоциран на 7q31 е причина за појава на болеста (40). Денес се откриени повеќе од 2000 мутации, секоја со различна пенетрантност и поради тоа и различна експресија на болеста.

Патогенетскиот механизам се состои во нарушување на секрецијата на хлорните јони на површината на епителните клетки, а зголемена реапсорпција на натриум и вода, при што е оневозможено создавањето соодветна густина на мукусот (40,41). Се добива густ мукус со зголемена вискозност во респираторниот тракт, гастроинтестиналниот тракт, панкреасот и потните жлезди. Луменот на респираторниот систем останува со оштетена функција на цилијарниот апарат, предизвикувајќи колапс на мукоцилијарниот апарат и сè поголема опструкција и инфламација на дишното стебло и колонизација на бактерии.

Биохемиски тестови со покачени вредности на хлориди во пот над 60mEq/l кај пациенти со еден или повеќе клинички знаци (типична опструктивна белодробна болест, документирана егзокрина панкреатична инсуфициенција или позитивна фамилна историја) со дефинирани мутации во двата CFTR гени, се прифатени како потврда на дијагнозата ЦФ (40).

Болеста се манифестира преку нарушувања во неколку органи и системи со различен степен на засегнатост:

- панкреасна егзокрина инсуфициенција, со нарушување на нутрицијата и хиповитаминоза за липосолубилни витамини, а подоцна и нарушување на ендокрината функција со инсуфициентна секреција на инсулин и појава на инсулинозависен дијабетес
- нарушување на функцијата на гастроинтестиналниот тракт, со можности за цревна опструкција поради густ мукус или претерано празнење поради малапсорпција

- нарушување на респираторната функција со хипервискозен мукус, потешка експекторација, до опструкција на дишните патишта следено со хиперинфлација и намалена оксигенација
- хепатална болест поради погуста жолчка во интрахепатичните и екстрахепатичните билијарни патишта со склоност за холелитијаза.

Болеста се јавува со инциденца 1 на 3500 живородени (42). Очекуваниот животен век изнесува 35 години. За родени по 2000 година, според современите пристапи во терапијата, тој е продолжен и над 35 години возраст. Фактори што влијаат негативно врз исходот и го намалуваат очекуваниот животен век кај овие пациенти се: типот на генетска мутација, возраста на пациентот, малнутрицијата, хроничната колонизација со *Pseudomonas aeruginosa*, панкреасната инсуфициенција, бројот на пулмонални егзацербации на болеста. Третманот е комплексен, во зависност од тежината на клиничката експресија.

Специфичната физикална терапија е значајна во лекувањето покрај медикаментозната терапија. Важни аспекти на терапијата се: поттикнување на мукоцилијарниот клиренс, подобрување на мускулната сила и издржливост за подобрување на вентилацијата и оксигенацијата, како и контрола на инфектите со антибиотската терапија. Прифатени постапки за проценка на тежината на клиничката слика кај пациентите (43,44), во однос на белодробното засегање, вклучуваат најмногу респираторни функционални тестови.

Респираторната инсуфициенција се одредува преку спирометрија, рендгенграфија на белите дробови или компјутеризирана томографија.

Вредностите на форсиран експираторен волумен во прва секунда FEV<sub>1</sub>, како и форсиран витален капацитет FVC изразени во литри или во проценти од предвидените вредности, може да ја одредат тежината на опструктивната белодробна болест. FEV<sub>1</sub>, FVC заедно со функционални временски тестови даваат релевантна оценка за одредување на степенот на физичката кондиција и адаптивност кај пациентите со ЦФ. Тестови на оптоварување кои се користат во центрите за следење на пациентите со ЦФ се: 6-минутен тест на одење (6MWT), двеминутен тест на одење и степ-тест. Тие ја бележат должината на дистанцата која ја минуваат пациентите за одредено време, кислородната десатурација при ваквото оптоварување и промените што настануваат кај виталните параметри на пациентите во тек на оптоварувањето. Овие податоци се

користат за проценка на физичката кондиција на пациентите при оптоварување кое е еквивалент на секојдневна рутинска активност. На тој начин, преку основните спирометриски тестови во мирување, а потоа и со тестови на оптоварување, се степенуваат физичката кондиција и адаптивност на физичко оптоварување на пациентите. Ваквите процедури се дел од стандардите за водење и лекување на пациентите со ЦФ и следење на прогресијата на болеста. За редовна функционална проценка, потребно е пациентите да бидат клинички стабилни во текот на последните 30 дена, без примена на нов антибиотски третман (45,46).

6MWT е едноставен и погоден за изведување при периодичните амбулантски контроли кај пациентите. Тој е прифатен од пациентите на детска возраст како неинвазивен, компетитивен и забавен за изведување, како дел од програмата за физикална терапија и оценка на прогресијата на болеста. Вредностите на поминатата дистанца за 6 минути, вредностите на виталните параметри, како и кислородната десатурација ги одредуваат степенот на физичка активност и степенот на респираторен морбидитет и даваат можна прогноза на понатамошниот тек на болеста.

Во споредба со здрави деца на иста возраст се добиваат референтни вредности на изведениот тест и се детектираат фактори што влијаат врз конечниот резултат.

Досегашните известувања укажуваат на стабилна респираторна функција при оптоварување кај пациенти со ЦФ при FEV1 >90%. При опаѓање на вредностите на FEV1 се бележи и намалување на дистанцата помината за 6 мин. Лонгитудинално следење на минимална клинички значајна разлика во 6MWT може да служи за прогноза на текот на болеста, како што е пад на O2 сатурација под 90% кај претходно добри резултати, значајно забрзување на срцевата активност, појава на диспнеа, значајно скратување на поминатата дистанца за 6 минути. Дистанцата изразена во апсолутна вредност помината за 6 минути е примарен параметар, потоа БМИ, т.е. телесната тежина, висина и возраста имаат влијание заедно со кислородната десатурација при толкување на тестот (45,46). Варијациите во фреквенцијата на срцевата активност и дишење и појавата на диспнеа имаат значење во конечниот резултат исто така (47).

Перформансите при 6MWT кај пациентите со ЦФ се значајно пониски во однос на здравите индивидуи на иста возраст. Pereira известува за дистанца кај 55 пациенти со ЦФ на средна возраст  $12.2 \pm 4.3$  години од  $547,2 \pm 80,6$  метри во однос на 185 здрави на иста возраст ( $11.3 \pm 4.3$  години) кои поминале средна дистанца  $610.3 \pm 53.4$  м. Во текот на тестот, O<sub>2</sub> сатурацијата останала стабилна, незначително биле забрзани срцевата активност и бројот на респирации во минута кај сите испитаници (48).

Ziegler прикажува  $524.7 \pm 114.6$ м дистанца со сочувана O<sub>2</sub> сатурација и  $595.4 \pm 75.5$  со намалување на O<sub>2</sub> сатурација кај 88 пациенти со ЦФ на возраст од 10 до 49 години. Се смета дека O<sub>2</sub> под 96% во мирување и FEV<sub>1</sub> 40% укажуваат на влошување на респираторната функција и предвидуваат пад на O<sub>2</sub> сатурација по 6MWT.

Инфекцијата со *P. aeruginosa* или *V. serpens* може да биде дополнителен фактор за намалување на респираторниот капацитет (49).

Срцевата акција, исто така, не е статистички значајно засегната кај ЦФ пациентите во споредба со здравите индивидуи – пораст на пулсот се мери и кај обете групи пациенти по завршување на тестот и тој се нормализира по времето за обновување на функциите по петтата минута одмор (50, 51).

Не се јавува статистички значајна разлика помеѓу постигањата кај машки и женски индивидуи со ЦФ, како ни статистички значајна разлика помеѓу пациентите со ЦФ и здравите испитаници на иста возраст кога болеста е во блага форма и добра контрола. Тоа зборува за сочувана адаптивност на ЦФ пациентите со блага форма на болеста при умерено оптоварување (52). Ваков наод потврдува нормална дневна физичка активност.

Варијации во 0,81% до 0,97% разлика во O<sub>2</sub> сатурација се бележат кај стабилните пациенти со ЦФ при изведување на тестот и стабилен FEV<sub>1</sub>. Позначаен пад во O<sub>2</sub> сатурација при 6MWT и појава на диспнеа укажуваат на посериозен степен на белодробна болест, со ограничена секојдневна физичка активност. Овие параметри се разликуваат во однос на здравите испитаници. Кај пациентите со ЦФ кои имаат понизок FEV<sub>1</sub> во период на изведување на тестот очекуваме потенцирање на опструктивната компонента во дишењето при оптоварување, појава на хиперинфлација, површни респирации и намалена оксигенација. Во раната фаза на болеста и со добра контрола нема значајна разлика во перформансите кај пациентите со ЦФ и здрави индивидуи. Прогресијата на белодробната болест оди примарно во потенцирање на опструктивната болест, хиперинфлација, по што следува деструкција

на белодробниот паренхим со бронхиектазии, инфилтративни промени и ателектаза. Паренхимното оштетување резултира со пулмонална хипертензија и срцево оптоварување. Од друга страна, малнутрицијата, недостатокот на енергија, редицираната мускулна маса ја намалуваат можноста за нормална физичка активност. Потребна е континуирана респираторна физикална терапија која овозможува добар мукоцилијарен клиренс и подобра оксигенација. Суплементација со панкреатични ензими и планиран калориски, особено протеински внес овозможуваат подобра ткивна градба, намалена резистенција кон инсулин, намалена продукција на кисели деградациски продукти кои се резултат на намалена оксигенација и недоволна енергија. Медикаментозен третман против отпорните бактериски колонизатори е важен во целиот процес. Покрај респираторната физикална терапија, други аеробни вежби се значајни за подобрување и одржување на физичката кондиција. Таа се проценува на секои 6 до 12 месеци, спроведувајќи го 6MWT заедно со спирометриските тестови и служи за планирање на понатамошниот третман кај овие пациенти (53, 54).

Спроведувајќи го следењето на пациентите според стандардите за грижа и терапија и земајќи ги предвид оценките на исход во одредени интервали, би се постигнала подобра контрола над терапијата и подобар исход. Функционалните тестови даваат можност за добра проценка на актуелниот статус, неговата промена во тек на временски интервали на контрола, моменталната функционалност и предвидување интервали за следење на понатамошната состојба.

## 6. МАТЕРИЈАЛ, МЕТОДИ И СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Студијата е ретроспективно-проспективна, case - control студија која се одвиваше од 2013 до 2017 година на Универзитетската клиника за детски болести Скопје. Студијата е изведена во два независни правци:

6-минутниот тест на одење беше изведен од страна на двете групи - групите А и Б.

**Група А:** Пациенти со генетски или клинички и биохемиски докажана болест

A1: 30 пациенти со Duchenne мускулна дистрофија (ДМД) на 5 до 12 години возраст

A2: 30 пациенти со цистична фиброза (ЦФ) на 5 до 18 години возраст.

Податоците за испитаниците од групата А1 беа собирани и евалуирани на одделот за неврологија а од групата А2 на одделот за цистична фиброза.

**Група Б:** Група здрави вршници соодветни по пол и возраст на испитуваната група.

Испитаниците од групата Б беа регрутирани од здравата популација:

- здрави деца на соодветна возраст како децата од испитуваната група, поканети и доброволно вклучени во студијата со нивна согласност и согласност од родителите;
- здрави деца кои беа во придружба на пациентите како нивни роднини и беа согласни за тестирање;
- деца што биле хоспитализирани или биле на консултативен преглед на Клиниката поради состојби кои не се поврзани со испитуваната болест или немаат болести кои би имале влијание врз исходот на тестовите ( епилепсија , мигрена, консултации поради тешкотии во учење, проценка на почеток на училиште и слично).

Б1 група од 30 испитаници од машки пол на возраст 5-12 години (како контролна група на децата со ДМД)

Б2 група од 30 испитаници од обата пола на возраст 5-18 години (како контролна група на децата со ЦФ).



Испитаниците од испитуваните и контролните групи се припадници на сите етнички групи што живеат на територијата на Република Македонија. Од сите испитаници во студијата беше добиена потпишана согласност за учество.

## **Дефинирани критериуми за вклучување и исклучување на испитаниците по групи**

### **Група А1**

#### **Критериуми за вклучување во студијата :**

- пациенти со потврда (биохемиска или молекуларна) за поставена дијагноза ДМД.
- испитаници што имаа способност да поминат самостојно повеќе од 150 метри.
- испитаници што беа социјално и моторно зрели за спроведување на тестот (возраст доволна да соработуваат и да го исполнат тестот во целост).

Пациентите со ДМД беа поставени на терапија со гликокортикоиди или започнуваа со неа при вклучување во студијата.

#### **Критериуми за исклучување од студијата:**

- испитаниците кај кои постоеше потврда (биохемиска или молекуларна) за ДМД но самостојно не можеа да поминат повеќе од 150 метри
- испитаниците кои не ги разбираа упатствата за изведување на тестот.

### **Група А2**

#### **Критериуми за вклучување во студијата :**

- пациенти со потврда (биохемиска или молекуларна) за поставена дијагноза ЦФ
- испитаници што имаа способност да поминат самостојно повеќе од 150 метри
- испитаници што беа на соодветна возраст и со општа здравствена состојба доволна да соработуваат и да го исполнат тестот во целост.

Пациентите со ЦФ во моментот на испитување беа во стабилна респираторна состојба без егзацербација на основната болест. Тестирањето кај истите беше спроведено на почетокот на студијата, а беше повторено 1 година потоа.

#### **Критериуми за исклучување од студијата:**

- пациенти со други форми на хронична пневмопатија или генетски или биохемиски недокажана цистична фиброза.
- пациенти што не ги разбираа упатствата за изведување на тестот.

## **Група Б:**

### **Критериуми за вклучување во студијата:**

Испитаници со нормален раст и развој, кои не се занимаваа со компетитивен спорт, а најголем број од нив беа поканети да учествуваат во студијата при што беше добиена нивна согласност како и согласност од родителите.

### **Критериуми за исклучување од студијата:**

Испитаници што имаа друга хронична болест која го засега респираторниот или кардиоваскуларниот систем или локомоторниот систем, конгенитални аномалии или психомоторна ретардација.

### **Методи на работа:**

Испитуваната група А1 пациенти со ДМД беше следена во годишни интервали на почетокот на студијата, а потоа последователно 1, 2 и 3 години по првото испитување. со изведување на тест 10 метри одење и трчање, временски Gowers тест, 6-минутен тест на одење и North Star Ambulatory Assessment.

Испитаниците од групата А2 со ЦФ беа иследувани на почетокот на студијата и 1 година потоа.

Кај испитаниците од групата Б тестот на одење беше изведен на почетокот на студијата и една година потоа.

Испитаниците од **групата А1** беа проследувани со однапред утврден алгоритам на клиничко-биохемиска и функционална евалуација при поставување на дијагнозата:

- детална анамнеза и преглед,
- антропометриски мерења ТТ, ТВ и БМИ
- основен невролошки преглед со оценка на степенот на засегање на моторни функции
- одредување ниво на ЦПК во серум
- МЛПА анализа на најчестите мутации – делеции, дупликации во генот за дистрофин (реализирани во Истражувачкиот центар за генетски иследувања во МАНУ)

- 10 метри одење и трчање - временски тест – време изразено во секунди за кое се поминуваат 10 метри со одење и со трчање
- временски Gowers тест - времетраење изразено во секунди потребно да се изведе Gowers тест - време за кое пациентот се подига од супинација на под (положба лежење на грб) до комплетно исправување во стоење без помош на друго лице, можно со потпора на сопственото тело
- 6MWT (6-минутен тест на одење). Се изведува на прав коридор на рамна и тврда подлога во должина од 25 метри, чиј почеток и крај се јасно обележани. Испитаникот почнува да оди по должината на коридорот од стартната положба на знак на првиот испитувач-придружник. Тој го означува стартот и го придружува испитаникот додека го мери времето во тек на одење со нормална брзина до 6 полни минути. Придружувајќи го испитаникот, тој повремено интервенира со поттикнување или потсетување за правилно изведување на задачата или опоменува доколку испитаникот се обидува за трча или чекори многу бавно. Доколку има тешкотии при тестот – тахикардија која не се подобрува, тахипнеа или потешко дишење, замор, слабост, испитувачот го прекинува тестот. Тестот може да се прекине и по барање на пациентот доколку тој не се чувствува добро или се откажува од учеството во студијата. Друг испитувач го регистрира времето на секои поминати 25 метри, како и обележува точки од коридорот при секоја помината минута од првата до шестата минута.

За изведување на шест-минутниот тест на одење беше користен формулар за регистрирање кај секој пациент. Пред изведување на тестот и една минута по завршување и 5 минути по завршување на тестот беа мерени витални параметри пулс, број на респирации во минута и артериски притисок. Резултатите беа анализирани поединечно за секој пациент и во групи според возраст и според тип на мутација.

Кај некои од испитаниците со најмала возраст – 5 години тестот беше изведуван прво како проба, во присуство на родител, со посебно објаснување, за да се постигне правилно и целосно извршување на мерењето. На крајот на тестот се пресметуваше дистанцата помината за секоја минута и вкупната дистанца помината за 6 минути. Доколку имаше прекин во тек на тестот поради горенаведените причини или поради пад, тој беше повторен по период на одмор. Некои од испитаниците кои не успеаа да го довршат тестот истиот ден повторно беа повикани во следните 7 до 15 дена за комплетирање на испитувањето. За секоја дополнителна случка се пишуваше

забелешка и таа беше земена предвид при пресметување на резултатите (застанување или пауза при тестот поради причина како нестабилност, слабост, болки во нозете или стапалата, тешкотии во дишењето или чувство на гушење).

Формулар за 6-минутен тест на одење

Име и презиме	Датум на раѓање	Датум на тестирање
Витални параметри Пред тест – нулта време	1 минута по тест	5 минути по тест
Пулс удари/минута		
Респирации/минута		
Артериски притисок MmHg		

Дистанца метри	Време Минути/секунди	Дистанца метри	Време Минути/секунди
25		375	
50		400	
75		425	
100		450	
125		475	
150		500	
175		525	
200		550	
225		575	
250		600	
275		625	
300		650	
325		675	
350		700	

Забелешка :

- North Star Ambulatory Assessment претставува прашалник кој содржи 17 елементи за проценка на моторна способност при изведување на одредени движења во лежечка, седечка положба, стоење и чекорење (<http://www.researchchrom.com/masterlist/view/18>). Секој од овие предвидени елементи во тестот се оценува со: 0 - неможност за изведување; 1 изведување со модификација или со помош; и 2 успешно самостојно изведување. Максимална оценка за сите елементи од овој тест е 34.

North Star Ambulatory Assessment ги содржи следните елементи

Име и презиме

Датум на раѓање

Датум на тестирање

	Активност	Скор бодови 0,1,2	коментар
1	Стои		
2	Оди		
3	Седи и станува од столица		
4	Стои на десна нога		
5	Стои на лева нога		
6	Качува скала со десна нога		
7	Качува скала со лева нога		
8	Слегува од скала о десна нога		
9	Слегува од скала со лева нога		
10	Седнува на столица		
11	Се исправува на нозе од лежење на под – Gowers test		
12	Подига глава од подлога на која лежи		
13	Стои на петици		
14	Скока со двете нозе		
15	Скока со десна нога		
16	Скока со лева нога		
17	Трча		

Резултат:

Лонгитудинално се регистрираа резултатите од изведените NSAA и 6MWT и кај сите пациенти со ДМД еднаш годишно, во целосен период од 3 години со одредување на промени и варијабилност на тестовите во текот на следењето.

- евалуација на срцевата засегнатост според ЕКГ, а ултрасонографски прегледи се вршеа при дијагнозата и по 1 до 2 години
- спирометриска проценка на форсиран витален капацитет (FEV1) се изведуваше при дијагнозата и по 1 до 2 години.

Испитаниците од **групата А2** беа проследени според однапред утврден алгоритам на клиничко-биохемиска евалуација

- детална анамнеза и преглед,
- антропометриски мерења ТТ, ТВ и БМИ
- евалуација на тежината на болеста спрема основни клинички, биохемиски и рендгенолошки параметри (број на егзацербации на болеста, засегнатост на белодробната функција според FEV1 во период на изведување на тестот, стабилност во однос на антибиотска терапија)
- 6MWT кај пациентите во стабилна фаза на болеста со мерење на ТТ, ТВ, пулс, број на респирации во минута, артериски притисок и кислородна сатурација со пулс оксиметар пред и по изведениот тест. Следење на 6MWT на почеток на студијата и една година по првичната изведба за проценка на прогресијата на болеста.

Евалуацијата на испитаниците од **групата Б** – контролната група здрави деца е направена со физикален преглед за утврдување на општото здравје. Беа земени предвид податоците за досегашниот психомоторен развој хетероанамнестички од страна на родителите и постигнувањата во училиште. Направена е општа невролошка и педијатриска проценка.

Кај испитаниците од контролната група беше изведуван

- 6MWT на почетокот на студијата и една година по нејзиниот почеток. Резултатите од тестирањето служеа како стандард за предвидливост на исход од хронична

болест преку споредба со постигањата при изведениот тест кај испитаниците од групата A1 и A2.

Кај сите испитувани деца – двете испитувани групи и двете контролни групи обезбедена е потпишана информирана согласност од родителите и децата за изведување на тестот откако беа запознаени со потребата за негово изведување и неговото значење.

## СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците добиени од истражувањето се внесени во специјално изработена база на податоци, а статистичката обработка е направена со користење на соодветни статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17.0). Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии е правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а тие се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии се анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, стандардна грешка).

Pearson Chi square test, Yates corrected и Fischer exact тест се користени за утврдување на разликата меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези во двете групи на испитаници. Pearson коефициентот на корелација и Spearman коефициентот на ранг корелација се употребувани за утврдување на асоцијацијата помеѓу консеквентно нумеричките симетрични и нехомогените нумерички статистички серии. За тестирање на значајноста на разликата меѓу одредени анализирани параметри користени се, во зависност од видот и дистрибуцијата на податоците, параметарски Student-ов t-тест (за два независни примероци) и ANOVA (за повеќе независни примероци) како и



непараметарски тестови за независни примероци и тоа консеквентно Mann Whitney U тест и Kruskal Wallis test. При анализата на повеќе од две нумерички серии користен е Post hoc – Tukey significant difference (HSD) тест. За анализа на два и повеќе зависни примероци користени се консеквентно Wilcoxon test и Friedman ANOVA тест, а кај симетрични серии t-test за зависни примероци.

За утврдување на статистичка значајност користено е ниво на сигнификантност од  $p < 0.05$ .

## **7. РЕЗУЛТАТИ**

Истражувањето преставува моноцентрична ретроспективно-проспективна case-control клиничка студија спроведена во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје. Истражувањето беше конципирано во две меѓусебно одвоени цели, со аплицирање на пет временски тестови и континуирано следење на пациентите во периодот од три години (2013-2017).

**A1 - првиот дел од истражувањето** се однесува на 2 групи (испитувана и контролна) со вкупно 60 педијатриски пациенти од машки пол, на возраст од 5 до 12 години. Во овој дел, испитуваната група имаше вкупно 30 пациенти со Duchenne мускулна дистрофија (ДМД), а контролната група беше со вкупно 30 здрави испитаници.

**A2 - вториот дел од истражувањето** опфати две групи (испитувана и контролна), со вкупно 60 испитаници од машки и женски пол, сите на возраст од 5-18 години. Во овој дел, испитуваната група имаше 30 пациенти со цистична фиброза (ЦФ), а контролната група беше составена од 30 здрави испитаници. Примерокот на испитаници во истражувањето беше составен со почитување на поставените инклузии и ексклузии критериуми. За исполнување на целите на истражувањето беа користени податоци добиени од пациентите/родителите/старателите, од достапната медицинска документација и согледувања на истражувачот.

### **A1 - ПРВ ДЕЛ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО ДМД**

#### **7.1. Генерални карактеристики на A1-примерок**

Во првиот дел од истражувањето беа опфатени вкупно 60 педијатриски пациенти и тоа:  
а) испитуваната група со 30 пациенти од машки пол со генетски или биохемиски докажана Duchenne мускулна дистрофија (ДМД) и б) контролна група со 30 здрави испитаници од машки пол.

### 7.1.1. Анализа на А1-испитувана група според генотипска класификација

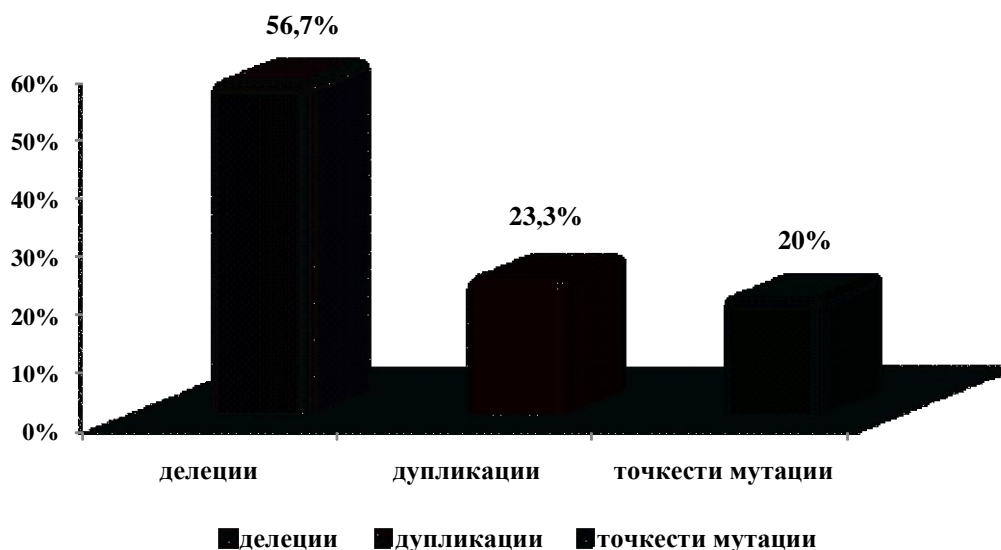
Преку стандардизирана постапка на докажување на болеста и класифицирање на точниот генетски дефект, испитаниците од групата со ДМД се поделени во три групи на најчести мутации и тоа: а) делеции; б) дупликации; и в) точкести мутации.

Дескриптивната анализа на испитуваната група со ДМД, според генотипската класификацијата на најчести мутации укажа дека најмногубројни или застапени со 17 (56,7%) се испитаниците со делеции, следени со 7 (23,3%) кои имаат дупликации и 6 (20%) кај кои постојат точкести мутации (Табела 1 и График 1).

**Табела 1. Дескриптивна анализа на ДМД групата по генотипска класификација**

Генотип класификација во ДМД група		Вкупно
делеции	Број	17
	%	56,67%
дупликации	Број	7
	%	23,33%
точкести мутации	Број	6
	%	20%
Вкупно	Број	30
	%	100%

**График 1. Дескриптивна анализа на ДМД групата по генотипска класификација**



## **7.2. Антропометриски карактеристики на А1-примерок**

Во рамките на антропометриските карактеристики на А1 примерокот анализирани се: а) возраста; б) висината; в) тежината; и г) БМИ.

### **7.2.1. Дескриптивна анализа на А1-примерок според возраст**

Пациентите на А1 примерокот од испитуваната (ДМД) и контролната група (здрави) се анализирани во однос на возраста (години) во НУЛТА ВРЕМЕ и по ЕДНА ГОДИНА. Анализата на дистрибуцијата на возраста во двете временски точки (НУЛТА ВРЕМЕ и по ЕДНА ГОДИНА) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,7763$ ,  $p=0,0001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9376$ ,  $p=0,0043$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

### 7.2.1.1. ВОЗРАСТ – меѓугрупна споредба - НУЛТА ВРЕМЕ

Просечната возраст на испитаниците во примерокот од првиот дел на истражувањето во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $6,4 \pm 1,7$  години со минимална возраст од 5 години и максимална возраст од 10 години. Согласно анализата на медијаната, 50% од испитаниците во A1-примерокот се постари од 6 години (Табела 2 и Табела 3).

Во испитуваната група пациенти со ДМД просечната старост изнесува  $6,4 \pm 1,7$  години, а во контролната група здрави пациенти таа изнесува  $6,4 \pm 1,8$  години. Анализата укажа дека минималната возраст на пациентите во групата со ДМД т.е. групата здрави испитаници е иста и изнесува 5 години, а максимална возраст и во двете групи е 10 години. Тестираната разлика помеѓу двете групи во однос на просечната возраст во НУЛТА ВРЕМЕ, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test  $Z=0,163$   $p=0,871$ ). Табеларниот приказ на меѓугрупната споредба на просечната возраст помеѓу ДМД и здравите пациенти во НУЛТА ВРЕМЕ е даден во Табела 2 и График 2.

Табела 2. Меѓугрупна споредба во A1 примерок - возраст во НУЛТА ВРЕМЕ

Група	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
ДМД	6,40	30	1,69	5	10
здрави	6,37	30	1,77	5	10
Вкупно	6,38	60	1,72	5	10

Mann-Whitney U Test  $Z=0,163$   $p=0,871$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

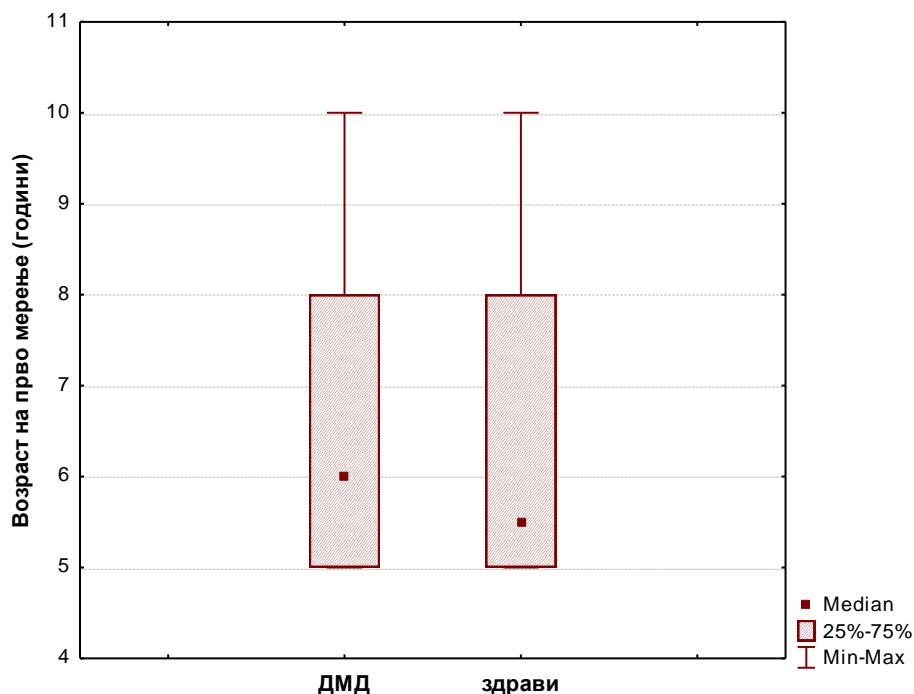
Согласно анализата на медијаната (IQR) прикажана во Табела 3 и График 2, педесет отсто од пациентите од испитуваната група со ДМД се постари од 6 години за Median (IQR)=6 (5-8), а 50% од учесниците во контролната група здрави испитаници се постари од 5,5 години за Median (IQR)=5,5 (5-8). И во двете групи, 75% од испитаниците биле на возраст од 5 до 8 години (Табела 3). Ова овозможува сигурна споредба на групите.

**Табела 3. Медијана (IQR) на А1-примерок по возраст и групи во НУЛТА ВРЕМЕ**

Групи	N	Перцентилен			IQR
		25th	Медиана 50th (Median)	75th	
ДМД	30	5	6	8	3
Здрави	30	5	5,5	8	3
Вкупно	60	5	6	8	3

Меѓугрупната споредба на просечната возраст во НУЛТА ВРЕМЕ на пациентите со ДМД и на здравите испитаници е прикажана на График 2 подолу во текстот.

**График 2. Меѓугрупна споредба во А1 примерок - возраст во НУЛТА ВРЕМЕ**



### 7.2.1.2. ВОЗРАСТ – меѓугрупна споредба – ЕДНА ГОДИНА

Просечната возраст на испитаниците во А1 дел од истражувањето по ЕДНА ГОДИНА изнесува  $7,4 \pm 1,7$  години со минимална возраст од 6 години и максимална возраст од 11 години, и со 50% од испитаници постари од 6 години (Табела 4 и Табела 5). Во испитуваната група на пациенти со ДМД просечната старост изнесува  $7,4 \pm 1,7$  години, а во контролната група здрави пациенти таа изнесува  $7,4 \pm 1,8$  години. Анализата укажа дека минималната возраст на пациентите во групата со ДМД т.е. во групата здрави испитаници е иста и изнесува 6 години, додека максимална возраст и во двете групи е 11 години. Тестираната разлика помеѓу просечната возраст во двете групи по ЕДНА ГОДИНА, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test  $Z=0,163$   $p=0,871$ ). Табеларниот приказ на дескриптивната анализа на ДМД и здравите пациенти според возраст по ЕДНА ГОДИНА е дадена во Табела 4, Табела 5 и График 3.

Табела 4. Меѓугрупна споредба на А1 примерок - возраст по ЕДНА ГОДИНА

Група	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
ДМД	7,40	30	1,69	6	11
Здрави	7,37	30	1,77	6	11
Вкупно	7,38	60	1,72	6	11

Mann-Whitney U Test  $Z=0,163$   $p=0,871$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

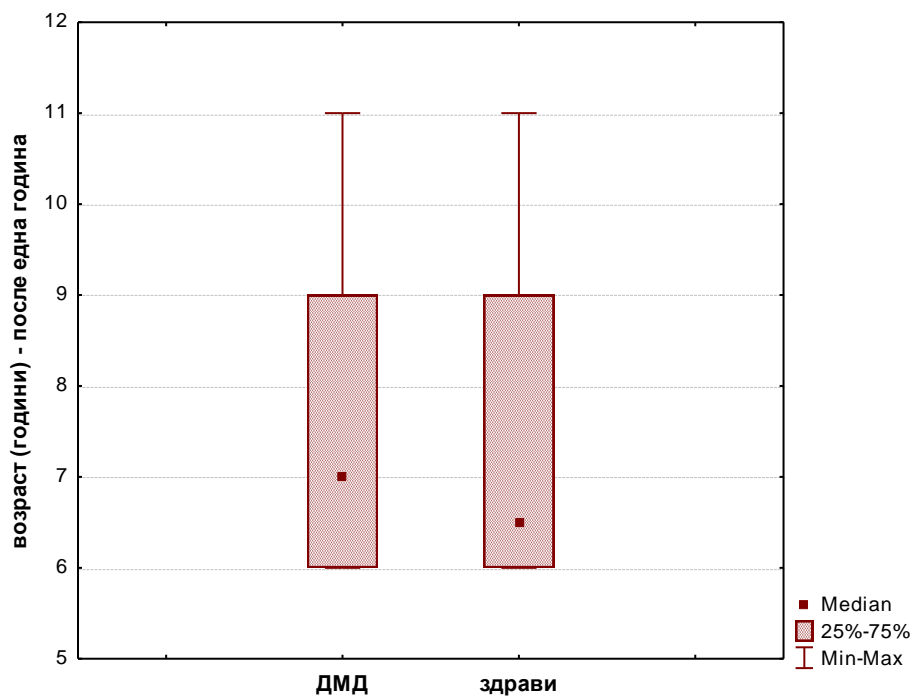
Согласно анализата на медијаната (IQR) прикажана во Табела 5 и График 3, во испитуваната група, 50% од пациентите со ДМД се постари од 7 години за Median (IQR)=7 (6-9), а 50% од здравите испитаници во контролната група се постари од 6,5 години за Median (IQR)=6,5 (6-9). И во двете групи, 75% од испитаниците биле на возраст од 6 до 9 години (Табела 5).

**Табела 5. Медијана (IQR) на А1-примерок по возраст по ЕДНА ГОДИНА**

Групи	N	Перцентили			IQR
		25th	Медиана 50th (Median)	75th	
ДМД	30	6	7	9	3
Здрави	30	6	6,5	9	3
Вкупно	60	6	7	9	3

Меѓугрупната споредба на просечната возраст на пациентите со ДМД и на здравите испитаници, по ЕДНА ГОДИНА, е прикажана на График 3 подолу во текстот.

**График 3. Меѓугрупна споредба во А1 примерок - возраст по ЕДНА ГОДИНА**





## 7.2.2. Анализа на А1-примерок според висина

Педијатриските пациенти од двете групи и тоа испитувана (ДМД) и контролна (здрави) се анализирани во однос на висината (см) во две времиња и тоа: НУЛТА ВРЕМЕ и по ЕДНА ГОДИНА.

Анализата на дистрибуцијата на висината во двете временски точки (НУЛТА ВРЕМЕ и по ЕДНА ГОДИНА) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9252$   $p=0,0012$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9376$ ,  $p=0,0043$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

### 7.2.2.1. Висина – меѓугрупна споредба - НУЛТА ВРЕМЕ

Во групата пациенти со ДМД, просечната висина во НУЛТА ВРЕМЕ изнесувала  $118,6 \pm 6,9$  см со минимална висина од 107 см и максимална од 133 см. Кај здравите испитаници просечната висина изнесувала  $121,6 \pm 11,2$  см со минимална висина од 108 см и максимална од 150 см (Табела 6 и График 4).

Табела 6. Меѓугрупна споредба - висина во НУЛТА ВРЕМЕ

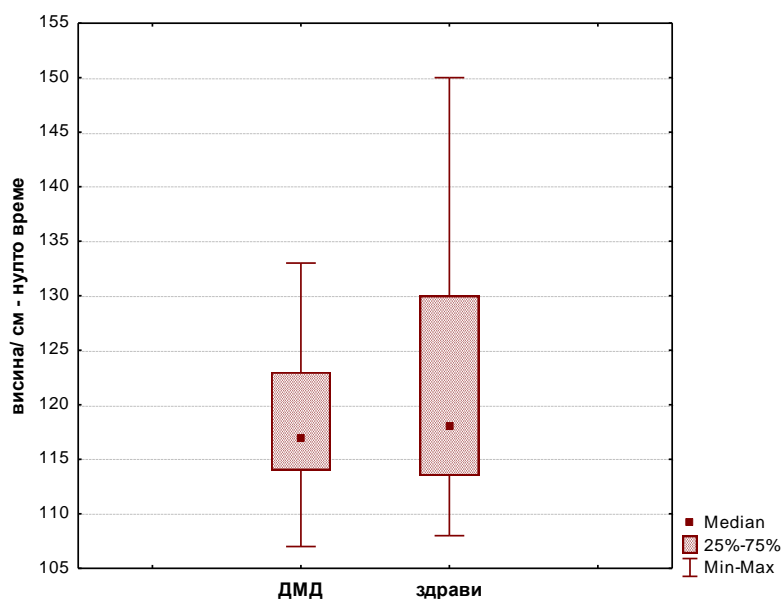
Групи	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (IQR)
ДМД	118,63	30	6,94	107	133	117 (114-123)
Здрави	121,62	30	11,02	108	150	118 (113,5-130)
Вкупно	120,12	60	9,25	107	150	117,5 (113,5-125)

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,7614$   $p=0,4464$

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во НУЛТА ВРЕМЕ, нема статистички сигнификантна разлика ( $p>0,05$ ) помеѓу испитаниците од двете групи во однос на просечната висина (Mann-Whitney U Test  $Z=-0,7614$   $p=0,4464$ ). Согласно резултатите од направената анализа на медијана (IQR), педесет отсто од пациентите со ДМД односно од здравите испитаници се консеквентно повисоки од 117 см односно 118 см (Табела 6 и График 4).

**График 4. Меѓугрупна споредба - висина во НУЛТА ВРЕМЕ**



### 7.2.2.2. Висина – меѓугрупна споредба - ЕДНА ГОДИНА

После ЕДНА ГОДИНА, во групата со ДМД, просечната висина изнесувала  $124,1 \pm 6,5$  см со минимална висина од 111 см и максимална од 139 см. Кај здравите испитаници просечната висина изнесувала  $127,4 \pm 10,7$  см со минимум од 114 см и максимум од 154 см (Табела 7 и График 5). Нема статистички сигнификантна разлика ( $p > 0,05$ ) помеѓу испитаниците од двете групи во однос на просечната висина на испитаниците (Mann-Whitney U Test  $Z = -0,8945$   $p = 0,3712$ ) што укажува за нормален раст на децата во групата со ДМД. Педесет отсто од пациентите со ДМД односно здравите испитаници се консеквентно повисоки од 139 см односно 154 см.

**Табела 7. Меѓугрупна споредба - висина по ЕДНА ГОДИНА**

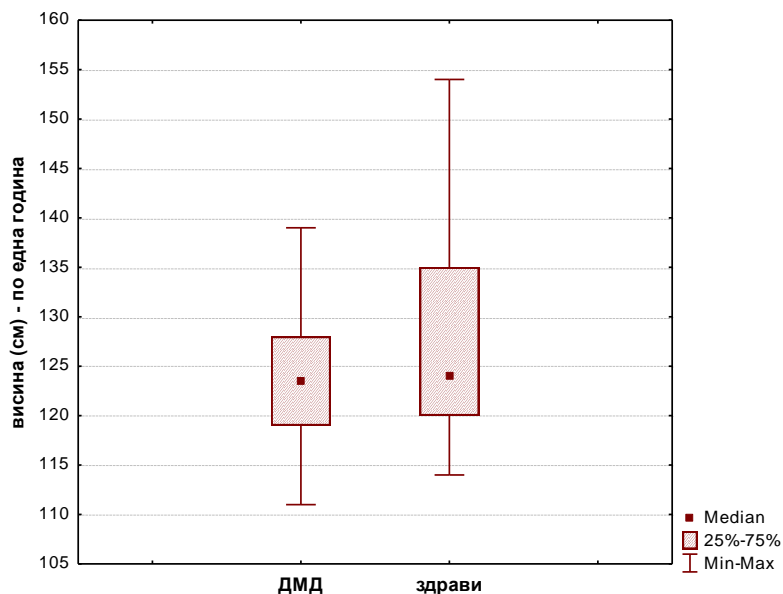
Групи	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (IQR)
ДМД	124,07	30	6,51	111	139	123 (119-128)
Здрави	127,43	30	10,72	114	154	124 (120-135)
Вкупно	125,75	60	8,95	111	154	124 (119,5-130,7)

Mann-Whitney U Test  $Z = -0,8945$   $p = 0,3712$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Графичкиот приказ на меѓугрупна споредба на просечната висина на испитаниците од двете групи по мерење направено по ЕДНА ГОДИНА е даден на График 5.

**График 5. Меѓугрупна споредба - висина по ЕДНА ГОДИНА**



### 7.2.3.3. Висина – интергрупна споредба – ДМД

Во рамките на истражувањето направена е интергрупна споредба помеѓу просечната висина на испитаниците во секоја од двете групи поединечно во двете времиња на мерење и тоа НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА. Подолу во текстот следи анализата на испитуваната група на педијатриски пациенти до ДМД.

**Табела 8. Интергрупна споредба во група со ДМД по висина во две времиња**

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нулта време	30	118,63	6,94	107	133	114	117	123
Една година	30	124,07	6,51	111	139	119	123	128

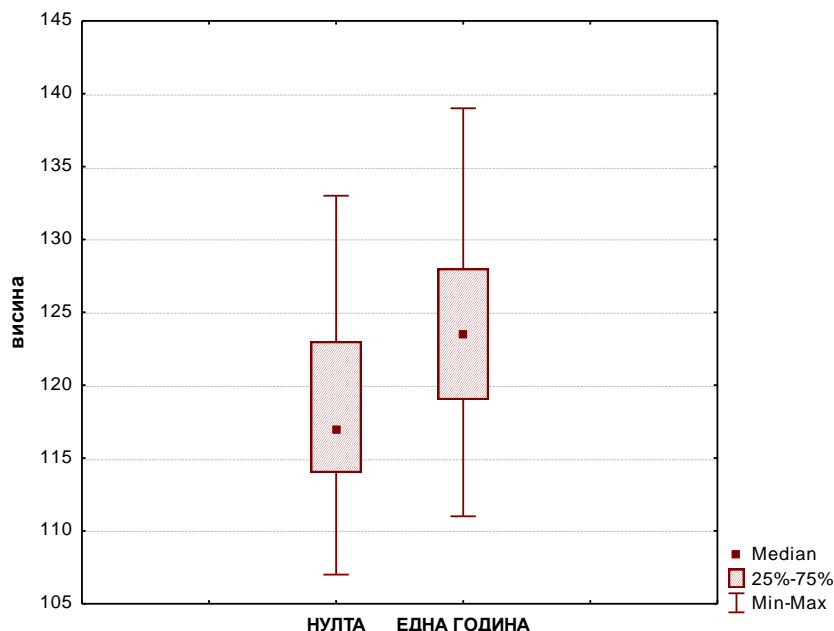
Wilcoxon signed rank test:  $Z=4,799$   $p=0,00001^*$

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Согласно Табела 8 и График 6, за  $p<0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечната висина на испитаниците во групата со ДМД во двете времиња во прилог на нивна поголема висина по ЕДНА ГОДИНА [Wilcoxon signed rank test (Asymp. Sig. (2-

tailed):  $Z=4,799$ ;  $p=0,00001$ ]. Произлегува дека пациентите со ДМД сигнификантно (во рамки на нормален развој) се извишиле во периодот од една година.

**График 6. Интергрупна споредба во група со ДМД по висина во две времиња**



#### 7.2.3.4. Висина – интергрупна споредба – ЗДРАВИ

Во рамките на истражувањето, во контролната група на здрави испитаници, направена е интергрупна споредба помеѓу просечната висина на испитаниците во двете времиња на мерење и тоа НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА (Табела 9 и График 5)..

**Табела 9. Интергрупна споредба во група ЗДРАВИ по висина во две времиња**

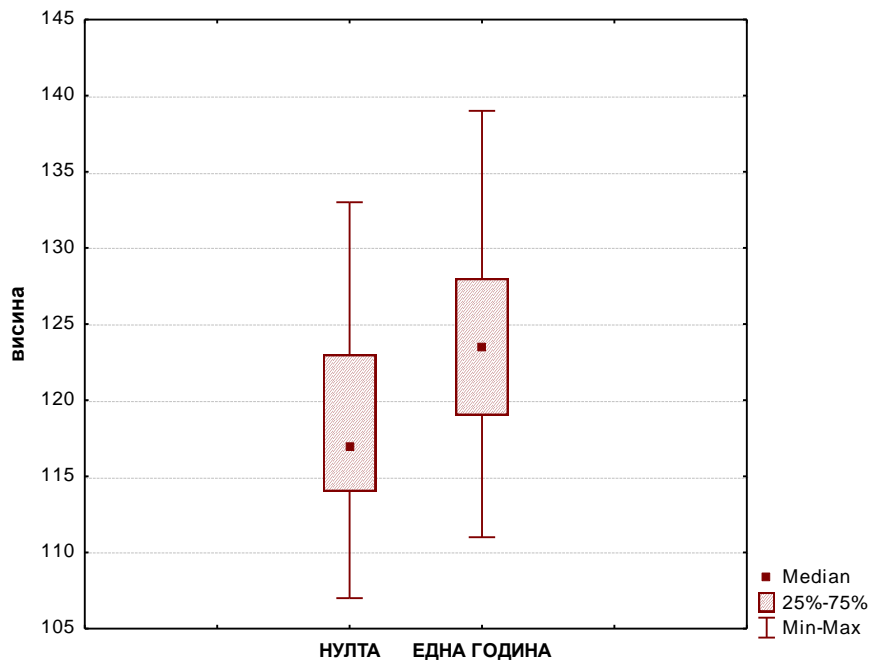
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нулта време	30	121,62	11,02	108	150	113,5	118	130
Една година	30	127,43	10,72	114	154	120	124	135

Wilcoxon signed rank test:  $Z=4,820$   $p=0,00001$ \*

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Согласно Табела 9 и График 7, за  $p < 0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечната висина на испитаниците во групата со ДМД во двете времиња во прилог на нивна поголема висина после ЕДНА ГОДИНА [Wilcoxon signed rank test (Asymp. Sig. (2-tailed):  $Z=4,820$ ;  $p=0,00001$ ]. Произлегува дека здравите испитаници сигнификантно се извишиле во периодот од една година.

**График 7. Интергрупна споредба во група ЗДРАВИ по висина во две времиња**



#### 7.2.4. Анализа на А1-примерок според тежина

Пациенти од двете групи и тоа испитувана (ДМД) и контролна (здрави) се анализирани во однос на тежината (кг) во две времиња и тоа: НУЛТА ВРЕМЕ и после ЕДНА ГОДИНА. Анализата на дистрибуцијата на висината во двете временски точки (НУЛТА ВРЕМЕ и после ЕДНА ГОДИНА) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8225$   $p=0,0001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,8410$ ,  $p=0,0001$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

### 7.2.4.1. Тежина– меѓугрупна споредба - НУЛТА ВРЕМЕ

Во групата на пациенти со ДМД, просечната тежина во НУЛТА ВРЕМЕ изнесувала  $25,2 \pm 7,2$  кг со минимална тежина од 17 кг, а кај здравите испитаници просечната тежина изнесувала  $25,6 \pm 7,9$  кг со минимална тежина од 17,8 кг. И во двете групи максималната тежина на испитаницие во НУЛТА ВРЕМЕ изнесувала 44 кг (Табела 10 и График 8).

**Табела 10. Меѓугрупна споредба - тежина во НУЛТА ВРЕМЕ**

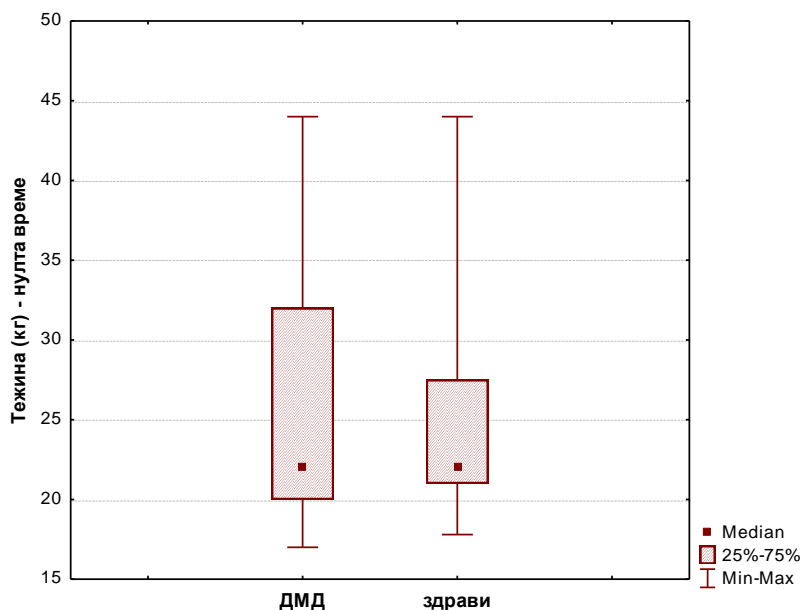
Групи	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (IQR)
ДМД	25,23	30	7,22	17	44	22 (20-32)
Здрави	25,60	30	7,90	17,8	44	22 (21-27,5)

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,3031$   $p=0,7619$

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Анализата укажа дека во НУЛТА ВРЕМЕ, нема статистички сигнификантна разлика ( $p>0,05$ ) помеѓу просечната тежина на испитаниците од двете групи (Mann-Whitney U Test  $Z=-0,3031$   $p=0,7619$ ). Согласно анализата на медијана (IQR), педесет отсто од пациентите со ДМД односно од здравите испитаници се потешки од 22 кг (Табела 10 и График 8).

**График 8. Меѓугрупна споредба - тежина во НУЛТА ВРЕМЕ**



### 7.2.4.2. Тежина – меѓугрупна споредба - ЕДНА ГОДИНА

По ЕДНА ГОДИНА, во групата со ДМД, просечната тежина изнесувала  $28,7 \pm 7,7$  кг со минимална тежина од 19 кг и максимална од 49 кг. Кај здравите испитаници просечната тежина изнесувала  $29,1 \pm 7,9$  кг со минимум од 19 кг и максимум од 47 кг (Табела 11 и График 9). Нема статистички сигнификантна разлика ( $p > 0,05$ ) помеѓу испитаниците од двете групи во однос на просечната тежина на испитаниците (Mann-Whitney U Test  $Z = -0,7096$   $p = 0,4779$ ). Педесет отсто од пациентите со ДМД односно здравите испитаници се консеквентно потешки од 25 кг односно 26 кг. Следува дека испитаниците со ДМД не се разликуваат сигнификантно во својота тежина споредено со здравите испитаници.

Табела 11. Меѓугрупна споредба - тежина по ЕДНА ГОДИНА

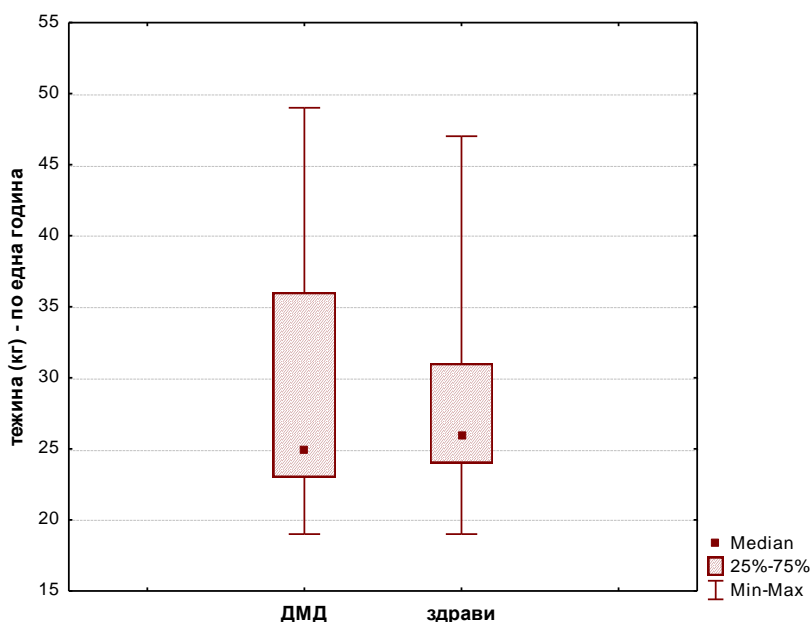
Групи	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (IQR)
ДМД	28,67	30	7,72	19	49	25 (23-36)
Здрави	29,05	30	7,97	19	47	26 (24-31)
Вкупно	28,86	60	7,78	19	49	25,2 (23,2-36)

Mann-Whitney U Test  $Z = -0,7096$   $p = 0,4779$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Графичкиот приказ на меѓугрупна споредба на просечната тежина на испитаниците од двете групи по мерење направено по ЕДНА ГОДИНА е даден на График 9.

График 9. Меѓугрупна споредба - тежина по ЕДНА ГОДИНА



### 7.2.4.3. Тежина – интергрупна споредба – ДМД

Во рамките на истражувањето направена е интергрупна споредба помеѓу просечната тежина на испитаниците во секоја од двете групи поединечно во двете времиња на мерење и тоа НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА. Подолу во текстот следи анализата на испитуваната група на педијатриски пациенти до ДМД (Табела 12 и График 10).

**Табела 12. Интергрупна споредба во група со ДМД по тежина во две времиња**

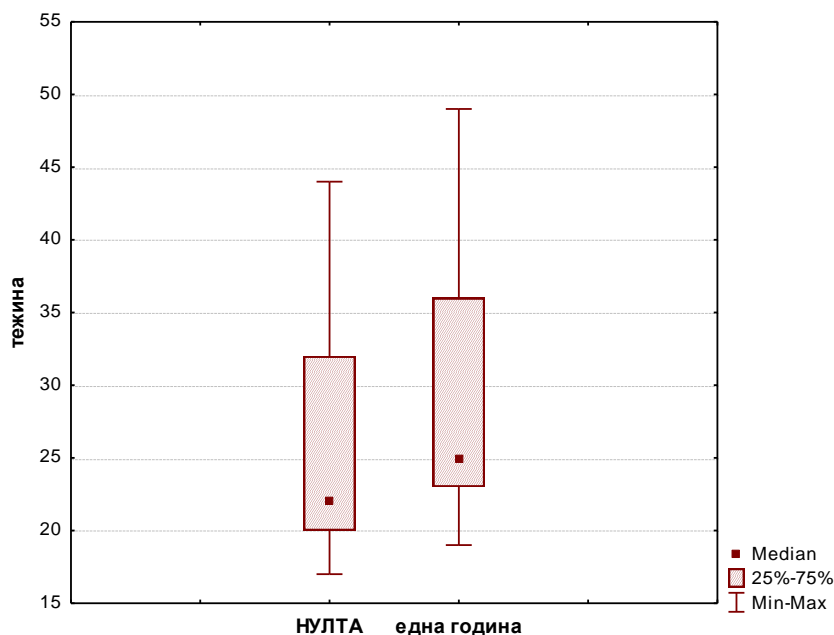
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нулта време	30	25,23	7,22	17	44	20	22	32
Една година	30	28,67	7,72	19	49	23	25	36

Wilcoxon signed rank test:  $Z=4,7821$   $p=0,00002^*$

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Согласно Табела 12 и График 10, за  $p<0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечната тежина на испитаниците во групата со ДМД во двете времиња во прилог на нивна поголема тежина по ЕДНА ГОДИНА [Wilcoxon signed rank test (Asymp. Sig. (2-tailed):  $Z=4,7821$ ;  $p=0,00002$ ]. Произлегува дека пациентите со ДМД сигнификантно (во рамки на нормален развој) ја зголемиле својата тежина во периодот од една година.

**График 10. Интергрупна споредба во група со ДМД по тежина во две времиња**





#### 7.2.4.4. Тежина – интергрупна споредба – ЗДРАВИ

Во рамките на истражувањето, во контролната група на здрави испитаници, направена е интергрупна споредба помеѓу просечната тежина на испитаниците во двете времиња на мерење и тоа НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА (Табела 13 и График 11).

Табела 13. Интергрупна споредба во група ЗДРАВИ по тежина во две времиња

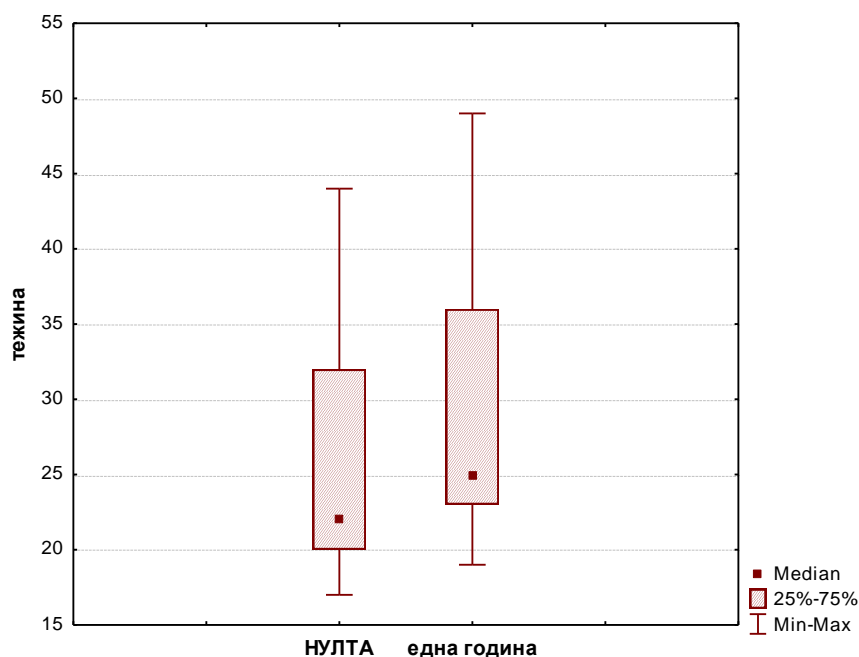
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нулта време	30	25,60	7,90	17,8	44	21	22	27,5
Една година	30	29,05	7,97	19	47	24	26	31

Wilcoxon signed rank test:  $Z=4,7831$   $p=0,00002^*$

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Согласно Табела 13 и График 11, за  $p<0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечната тежина на испитаниците во групата со ДМД во двете времиња во прилог на нивна поголема тежина после ЕДНА ГОДИНА [Wilcoxon signed rank test (Asymp. Sig. (2-tailed):  $Z=4,783$ ;  $p=0,00002$ ]. Произлегува дека здравите испитаници сигнификантно (во рамки на нормален развој) ја зголемиле својата тежина во периодот од една година.

График 11. Интергрупна споредба во група ЗДРАВИ по тежина во две времиња



## 7.2.5. Анализа на А1-примерок според БМИ

Пациенти од двете групи и тоа испитувана (ДМД) и контролна (здрави) се анализирани во однос на БМИ во две времиња и тоа: НУЛТА ВРЕМЕ и после ЕДНА ГОДИНА. Анализата на дистрибуцијата на БМИ во двете временски точки (НУЛТА ВРЕМЕ и после ЕДНА ГОДИНА) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8971$   $p=0,0001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9223$ ,  $p=0,0009$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

### 7.2.5.1. БМИ– меѓугрупна споредба - НУЛТА ВРЕМЕ

Во групата на пациенти со ДМД, просечниот БМИ во НУЛТА ВРЕМЕ изнесувал  $17,6 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$  со минимална вредност од  $13,5 \text{ kg/m}^2$  и максимална од  $25,2 \text{ kg/m}^2$ . Кај здравите испитаници просечниот БМИ изнесувал  $16,9 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$  со минимална вредност од  $13,8 \text{ kg/m}^2$  и максимална од  $23 \text{ kg/m}^2$  (Табела 14 и График 12). Согласно анализата на медијана (IQR), 50% од пациентите со ДМД односно од здравите испитаници имале БМИ поголем од  $16,4 \text{ kg/m}^2$ , кај 75% тој бил помал од консеквентно  $20,1 \text{ kg/m}^2$  односно  $17,8 \text{ kg/m}^2$  (Табела 14 и График 12). Толкувањето на добиените вредности на БМИ е правена согласно класификацијата на СЗО, и тоа: а) БМИ < 18,5 (недоволна тежина); б) БМИ 18,5-24,9 (нормална тежина); в) БМИ 25,0-29,9 (прекумерна тежина) и г) БМИ 30,0-34,9 (дебелина). Следува дека вредноста на просечниот БМИ на испитаниците од двете групи укажува на нивна просечно нормална тежина.

Табела 14. Меѓугрупна споредба - БМИ во НУЛТА ВРЕМЕ

Група	Просек (Mean)	Број	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
ДМД	17,62	30	3,16	13,55	25,25	15,34	16,43	20,11
Здрави	16,93	30	2,44	13,82	23,04	15,12	16,49	17,77

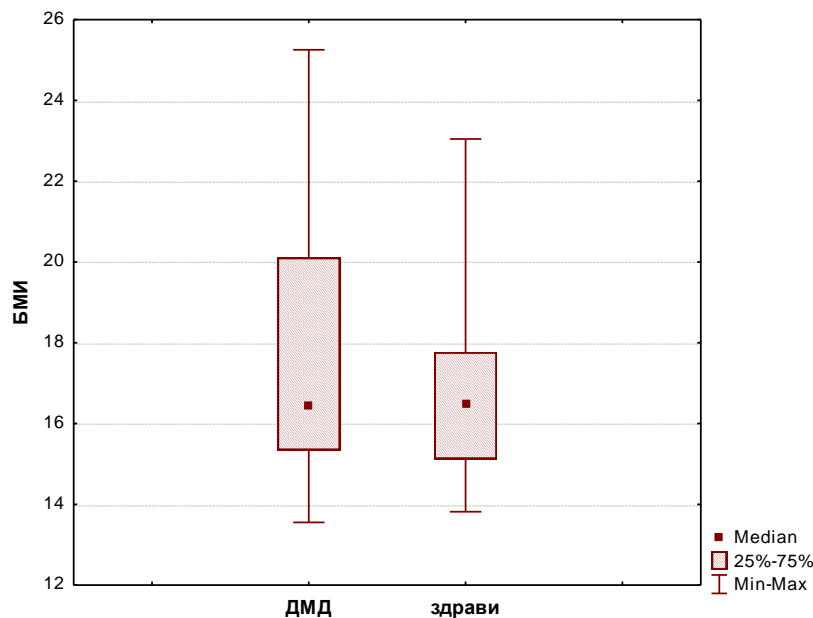
Mann-Whitney U Test  $Z=0,5101$   $p=0,6101$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Педесет отсто од пациентите со ДМД односно ЗДРАВИТЕ испитаници имаат консеквентно БМИ  $16,4$  ( $15,3-20,1$ )  $\text{kg/m}^2$  односно  $16,4$  ( $15,1-17,8$ )  $\text{kg/m}^2$ . Анализата

укажа дека во НУЛТА ВРЕМЕ, нема статистички сигнификантна разлика ( $p > 0,05$ ) помеѓу просечниот БМИ на испитаниците од двете групи (Mann-Whitney U Test  $Z=0,5101$   $p=0,6101$ ).

**График 12. Меѓугрупна споредба - БМИ во НУЛТА ВРЕМЕ**



### 7.2.5.2. БМИ – меѓугрупна споредба - ЕДНА ГОДИНА

После ЕДНА ГОДИНА, во групата со ДМД, просечниот БМИ  $18,4 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$  со минимален БМИ од  $13,9 \text{ kg/m}^2$  и максимален од  $26,9 \text{ kg/m}^2$ . Кај здравите испитаници просечниот БМИ изнесувал  $17,6 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$  со минимум од  $13,4 \text{ kg/m}^2$  и максимум од  $23,4 \text{ kg/m}^2$  (Табела 15 и График 13).

**Табела 15. Меѓугрупна споредба - БМИ по ЕДНА ГОДИНА**

Група	Просек (Mean)	Број	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
ДМД	18,38	30	3,43	13,88	26,89	15,97	16,66	21,16
Здрави	17,58	30	2,28	13,42	23,44	16,22	17,25	18,51

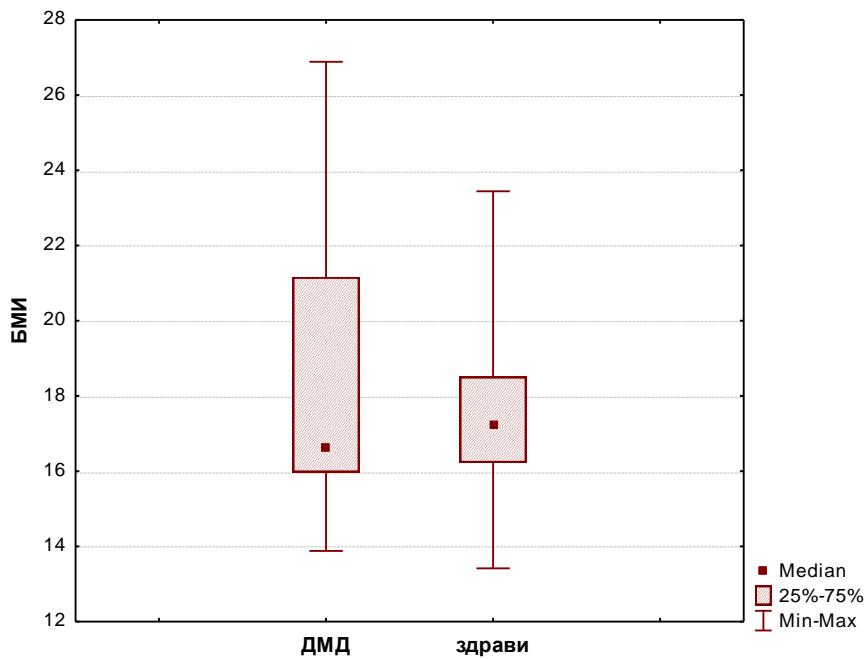
Mann-Whitney U Test  $Z=0,2069$   $p=0,8361$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Педесет отсто од пациентите со ДМД односно ЗДРАВИТЕ испитаници имаат консеквентно БМИ 16,7 (15,9-21,2)  $\text{кг}/\text{м}^2$  односно 17,25 (16,2-18,5)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Нема статистички сигнификантна разлика ( $p>0,05$ ) помеѓу двете групи во однос на просечниот БМИ на испитаниците (Mann-Whitney U Test  $Z=0,2069$   $p=0,8361$ ).

Графичкиот приказ на меѓугрупна споредба на просечниот БМИ на испитаниците од двете групи по мерење направено по ЕДНА ГОДИНА е даден на График 13.

**График 13. Меѓугрупна споредба – БМИ по ЕДНА ГОДИНА**



### 7.2.5.3. БМИ – интергрупна споредба – ДМД

Во истражувањето направена е интергрупна споредба помеѓу просечната вредност на БМИ на испитаниците во секоја од двете групи поединечно во двете времиња на мерење и тоа НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА. Подоле во текстот следи анализата на испитуваната група на педијатриски пациенти до ДМД (Табела 16 и График 14).

**Табела 16. Интергрупна споредба во група со ДМД по БМИ во две времиња**

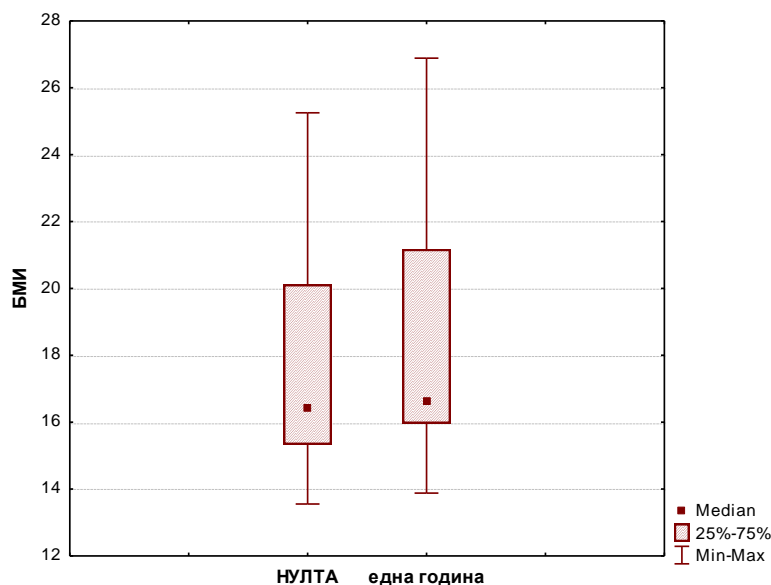
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нулта време	30	17,62	3,16	13,55	25,25	15,31	16,43	20,17
Една година	30	18,38	3,42	13,88	26,89	15,86	16,66	21,18

Wilcoxon signed rank test:  $Z=3,795$   $p=0,00001$ \*

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Согласно Табела 16 и График 14, за  $p<0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечниот БМИ на испитаниците во групата со ДМД во двете времиња во прилог на значајно поголем БМИ по ЕДНА ГОДИНА што се совпаѓа со заголемувањето на висината и тежината со растењето на испитаниците [Wilcoxon signed rank test (Asymp. Sig. (2-tailed):  $Z=3,795$ ;  $p=0,00001$ ].

**График 14. Интергрупна споредба во група со ДМД по БМИ во две времиња**



#### 7.2.5.4. БМИ – интергрупна споредба – ЗДРАВИ

Во рамките на истражувањето, во контролната група на здрави испитаници, направена е интергрупна споредба помеѓу просечниот БМИ на испитаниците во двете времиња на мерење и тоа НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА (Табела 17 и График 15).

Табела 17. Интергрупна споредба во група ЗДРАВИ по БМИ во две времиња

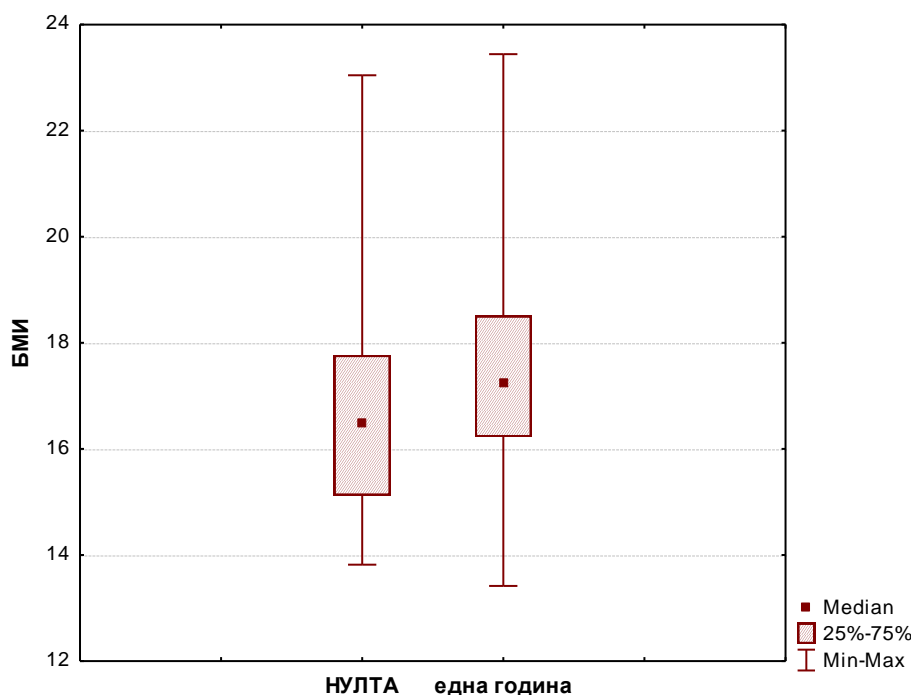
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Нулта време	30	16,93	2,44	13,82	23,05	15,11	16,49	17,85
Една година	30	17,58	2,28	13,42	23,44	16,15	17,25	18,53

Wilcoxon signed rank test:  $Z=3,3939$   $p=0,00001^*$

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Согласно Табела 17 и График 15, за  $p<0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечниот БМИ на испитаниците во групата ЗДРАВИ во двете времиња во прилог на негова повисока вредност по ЕДНА ГОДИНА [Wilcoxon signed rank test (Asymp. Sig. (2-tailed):  $Z=3,393$ ;  $p=0,00001$ ]. Резултатите се во согласност со промените во растот и тежината на здравите испитаници за ЕДНА ГОДИНА.

График 15. Интергрупна споредба во група ЗДРАВИ по БМИ во две времиња



### 7.2.6. Анализа на А1-испитувана група според ЦПК во серум

Само пациентите од групата со ДМД се анализирани во однос на ЦПК во серум во НУЛТА ВРЕМЕ. Анализата на дистрибуцијата на ЦПК во серум укажа на отсуство на нормална дистрибуција на добиените вредности за Shapiro-Wilk  $W=0,8887$   $p=0,0045$ .

Табела 18. Анализа на ДМД група по ЦПК во серум во НУЛТА ВРЕМЕ

Генотип класификација	Просек (Mean)	Број	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
делеции	15798,59	17	6089,24	7693	32943	11700	14080	20000
дупликации	15457,29	7	6884,59	8666	28801	10433	13377	19964
точкести мутации	12952,67	6	3878,28	7693	18500	9800	13188	15346
<b>Вкупно</b>	<b>15149,71</b>	<b>30</b>	<b>5841,69</b>	<b>7693</b>	<b>32943</b>	<b>11300</b>	<b>13946</b>	<b>18800</b>

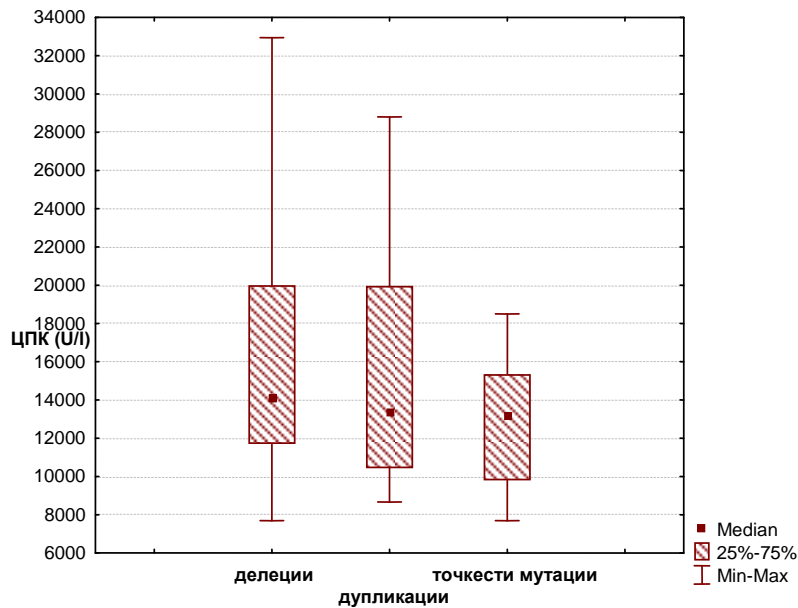
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: Chi-Square = 1,339 df = 2  $p=0,512$  \* сигнификантно за  $p<0,05$

Во групата на пациенти со ДМД, просечниот ЦПК во серум во НУЛТА ВРЕМЕ изнесувал  $15149,7 \pm 5841,7$  U/L со минимална вредност од 7693 U/L и максимална од 32943 U/L (Табела 18). Според анализата на медијана (IQR), 50% од пациентите со ДМД имале ЦПК во серум повисок од 13946 U/L, а кај 75% тој бил помал од 18800 U/L.

Според анализата на медијаната (IQR) кај трите најчести генотипски мутации, 50% од испитаниците со делеции имале највисок ЦПК во серум т.е повисок од 14080 (11700-20000) U/L, а кај 75% од нив тој бил понизок од 20000 U/L (Табела 18). Ова е следено со ЦПК во серум кај дупликации каде 50% испитаници имаат ЦПК во серум повисок од 13377 (10433-19964) U/L, и 75% од нив се со понизок ЦПК во серум од 19964 U/L. Најнизок ЦПК во серум, од трите генотипски мутации, имаат точкестите мутации со 50% испитаници со повисока вредност од 13188 (9800-18800) U/L, и 75% пониска вредност од 15346 U/L.

Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу трите испитувани генотипски мутации во однос на нивото на ЦПК во серум во НУЛТА ВРЕМЕ (Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: Chi-Square=1,339 df=2  $p=0,512$ ) (Табела 18 и График 16).

**График 16. ЦПК во серум во НУЛТА ВРЕМЕ по генотипска класификација**



### **7.3. Карактеристики на витални параметри при 6MWT**

Виталните параметри (пулс, број на респирации и артериска тензија) беа мерени во рамките на аплицирањето на т.н. 6-минутен тест на одење (6-minutes walk test) - 6MWT. Овој тест се изведува со мерење на растојанието во метри кое пациентот ќе го помине за време од 6 минути, одејќи со вообичаена брзина и подвижност по обележан коридор долг 25 метри. Мерењата на виталните параметри се вршени три пати и тоа: а) пред тестот; б) 1 минута по изведениот тест и в) 5 минути по изведување на тестот. Сите мерења се изведувани во НУЛТА ВРЕМЕ и повторени по ЕДНА ГОДИНА. Анализата на секој од петте витални параметри е прикажана во текстот кој што следува.



## ПУЛС ПРИ 6MWT

### 7.3.1. Анализа на А1 примерок по пулс – НУЛТА ВРЕМЕ

Кај испитаниците од испитуваната група со ДМД и контролната група на ЗДРАВИ, во НУЛТА ВРЕМЕ, по аплицирање на 6MWT тест, направено е мерење на пулсот во три времиња и тоа: а) пред тест; б) 1 минута по тест; и в) 5 минути по тест.

#### 7.3.1.1. Анализа на пулс - ДМД група – НУЛТА ВРЕМЕ

При изведувањето на 6MWT тест, анализата на дистрибуцијата на вредностите на пулсот во ДМД групата при мерењата во три временски точки укажа на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9723$ ,  $p=0,1888$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9638$   $p=0,3862$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9559$ ,  $p=0,2428$  поради што во понатамошната анализа се применети параметарски тестови.

Табела 19. Анализа на ДМД група по пулс во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ

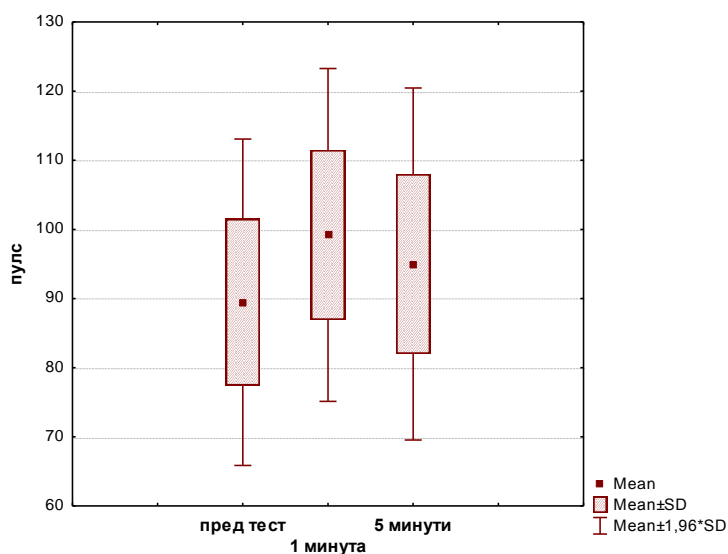
Време на мерење	Број (N)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)
пред тест	30	68	114	89,47	12,04
1 минута	30	72	118	99,20	12,28
5 минути	30	68	126	95,00	12,99

Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction:  $F(1.926, 55,867) = 41.886$ ,  $P < 0.0001^*$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во групата со ДМД просечната вредност на пулсот во ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА И 5 МИНУТИ изнесува консеквентно  $89,5 \pm 12,4$  v.s  $99,2 \pm 12,3$  v.s  $95 \pm 12,9$ . Минималната односно максималната вредност во ПРЕД ТЕСТ изнесувала 68 v.s 114; по 1 МИНУТА изнесува 72 v.s 118; и после 5 МИНУТИ изнесува 68 v.s 126. Дескриптивната анализа на испитуваната група со ДМД според просечниот пулс при три мерења во НУЛТА ВРЕМЕ е дадена во Табела 19 и График 17.

**График 17. Анализа на ДМД група по пулс во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ**



Согласно Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просекот на пулсот на испитаниците во трите времиња на мерење  $[F(1,926, 55,867) = 41.886, P < 0.0001]$ . Со цел да се утврди на што се должи сигнификантноста на разликите аплицирана е Post Hoc Test. Анализирани се разликите во вредностите на просечниот пулс меѓу трите временски комбинации и тоа (прво мерење/ 1 минута; прво мерење/ 5 минути; и 1 минута/ 5 минути) со користење на multiple paired t-test. За избегнување на Тип 1 грешка, во Post Hoc Test анализата вклучена е корекцијата со Bonferroni, со можна грешка  $< 5\%$ .

**Табела 20. Post Hoc Test на пулс во ДМД група во три времиња – НУЛТА ВРЕМЕ**

време на мерење	време	Mean Difference	Std. Error	P**	95% Confidence Interval for Difference*	
					Lower Bound	Upper Bound
пред тест	1 минута	(9,733)*	0,971	,000	(12,200)	(7,267)
	5 минути	(5,533)*	1,070	,000	(8,251)	(2,815)
1 минута	пред тест	9,733*	0,971	,000	7,267	12,200
	5 минути	4,200*	1,152	,003	1,273	7,127
5 минути	пред тест	5,533*	1,070	,000	2,815	8,251
	1 минута	(4,200)*	1,152	,003	(7,127)	(1,273)

\* сигнификантно за  $p < 0,017$

\*\*Адаптирано за мултипла споредба: Bonferroni

Согласно Табела 20, Post Hoc Test со користење на Bonferroni корекцијата укажува на сигнификантно просечно зголемување на пулсот за 9,733 (95% CI, 7,3-12,2) срцеви

удари/минута при мерење во 1 МИНУТА споредено со ПРЕД ТЕСТ ( $p=0,0001$ ). Мерење на 5 МИНУТИ споредено со ПРЕД ТЕСТ укажа на сигнификантно зголемување на пулсот за 5,533 (95% CI, 2,8-8,2) срцеви удари/минута ( $p=0,0001$ ). Сигнификантно зголемување на пулсот е согледано и при мерење на 5 МИНУТИ споредено со 1 МИНУТА и тоа за 4,200 (95% CI, 7,1-1,3) срцеви удари/минута ( $p=0,003$ ). Произлегува дека изведувањето на 6MWT тестот во НУЛТА ВРЕМЕ, сигнификантно го менува пулсот на испитаниците со ДМД во секое наредно мерење во однос не претходното. При што пулсовата просечна вредност е највисока во 1 МИНУТА следено со 5 МИНУТА (Табела 19).

**График 18. Проценка на гранични вредности на пулсот – ДМД во НУЛТА ВРЕМЕ**

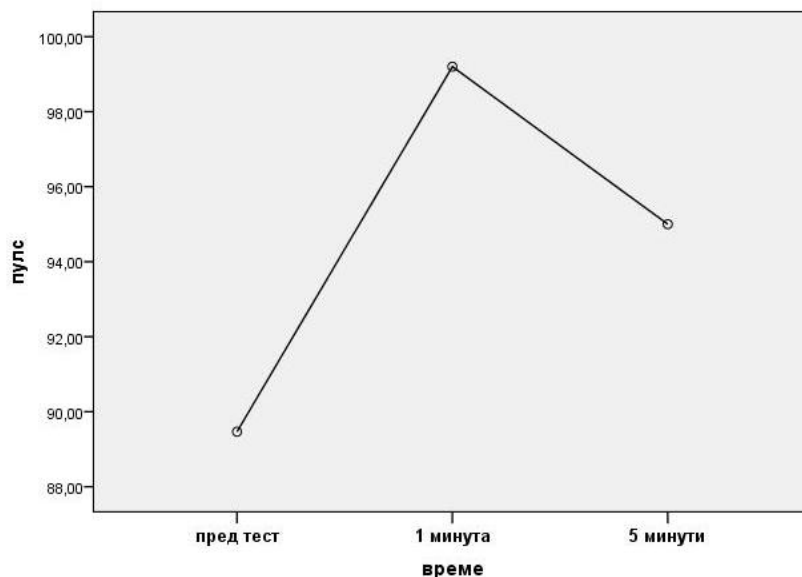


График 18, укажува на проценката на граничните вредности на пулсот кај испитаниците со ДМД во трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ на изведувањето на 6MWT тест.

### 7.3.1.2. Анализа на пулс – група на ЗДРАВИ – НУЛТА ВРЕМЕ

Анализата на дистрибуцијата на мерењата во групата на ЗДРАВИ испитаници во три временски точки, при изведувањето на 6MWT тест, укажа дека кај сите мерења постои нормална дистрибуција на добиените вредности на пулсот за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9669$ ,  $p=0,4602$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9392$   $p=0,0865$  v.s. Shapiro-Wilk

W=0,9563, p=0,2488 поради што во понатамошната анализа се применети параметарски тестови.

**Табела 21. Анализа на ЗДРАВИ по пулс во три времиња – НУЛТА ВРЕМЕ**

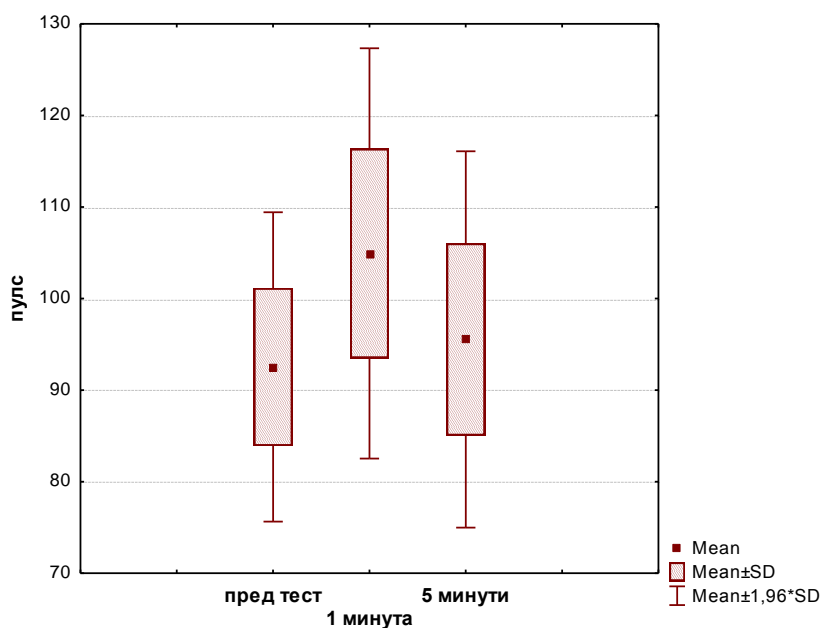
Време на мерење	Број (N)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)
пред тест	30	72	110	92,53	8,62
1 минута	30	72	120	104,93	11,43
5 минути	30	68	116	95,53	10,49

Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction:  $F(1.968, 57,067) = 37,090, p < 0.0001^*$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во групата ЗДРАВИ испитаници во НУЛТА ВРЕМЕ, просечната вредност на пулсот ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА И 5 МИНУТИ по изведување на 6MWT тест, изнесува консеквентно  $92,5 \pm 8,6$  v.s  $104,9 \pm 11,4$  v.s  $95,5 \pm 10,5$ . Минималната односно максималната вредност во ПРЕД ТЕСТ изнесувала 72 v.s 110; по 1 МИНУТА изнесува 72 v.s 120; и после 5 МИНУТИ изнесува 68 v.s 116. Анализата на контролната група на ЗДРАВИ според просечниот пулс во три времиња на мерење во НУЛТА ВРЕМЕ е дадена во Табела 21 и График 19.

**График 19. Анализа на ЗДРАВИ по пулс во три времиња – НУЛТА ВРЕМЕ**



Согласно Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просекот на пулсот на ЗДРАВИТЕ испитаници во трите времиња на мерење во НУЛТА ВРЕМЕ [ $F(1,968, 57,067) = 37,090, p < 0.0001$ ]. Post Hoc Test е аплициран за да се утврди на што се должи сигнификантноста на разликите во пулсот во трите мерења. Анализирани се разликите во вредностите на пулсот меѓу трите комбинации и тоа (прво мерење/ 1 минута; прво мерење / 5 минути; и 1 минута/ 5 минути) преку тестирање со multiple paired t-test. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, во Post Hoc Test анализата е вклучена и корекцијата со Bonferroni, со можност за грешка  $< 5\%$  (Табела 22).

**Табела 22. Post Hoc Test на пулс во група на ЗДРАВИ во три времиња – НУЛТА ВРЕМЕ**

време на мерење (I)	Време (J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p**	95% Confidence Interval for Difference*	
					Lower Bound	Upper Bound
пред тест	1 минута	(12,400)*	1,579	0,000*	(16,412)	(8,388)
	5 минути	(3,000)	1,413	0,127	(6,589)	,589
1 минута	пред тест	12,400*	1,579	0,000*	8,388	16,412
	5 минути	9,400*	1,511	0,000*	5,562	13,238
5 минути	пред тест	3,000	1,413	0,127	(,589)	6,589
	1 минута	(9,400)*	1,511	0,000*	(13,238)	(5,562)

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\*Прилагодено за мултипла споредба: Bonferroni.

Post Hoc Test анализата со користење на Bonferroni корекцијата укажува на сигнификантно просечно зголемување на пулсот за 12,4 (95% CI, 8,4-16,4) срцеви удари/минута при мерење во 1 МИНУТА споредено со ПРЕД ТЕСТОТ ( $p=0,0001$ ). Мерењето по 5 МИНУТИ споредено со ПРЕД ТЕСТОТ не укажа на сигнификантно зголемување на пулсот ( $p=0,127$ ). Сигнификантно зголемување на пулсот е согледано и при мерење на 5 МИНУТИ споредено со 1 МИНУТА и тоа за 9,400 (95% CI, 13,2-5,5) срцеви удари/минута ( $p=0,0001$ ). Произлегува дека во НУЛТА ВРЕМЕ, изведувањето на 6MWT тестот кај ЗДРАВИ, сигнификантно делува на зголемувањето на пулсот и тоа најмногу во 1 МИНУТА следено со 5 МИНУТА (Табела 22).

**График 20. Проценка на гранични вредности на пулсот – ЗДРАВИ во НУЛТА ВРЕМЕ**

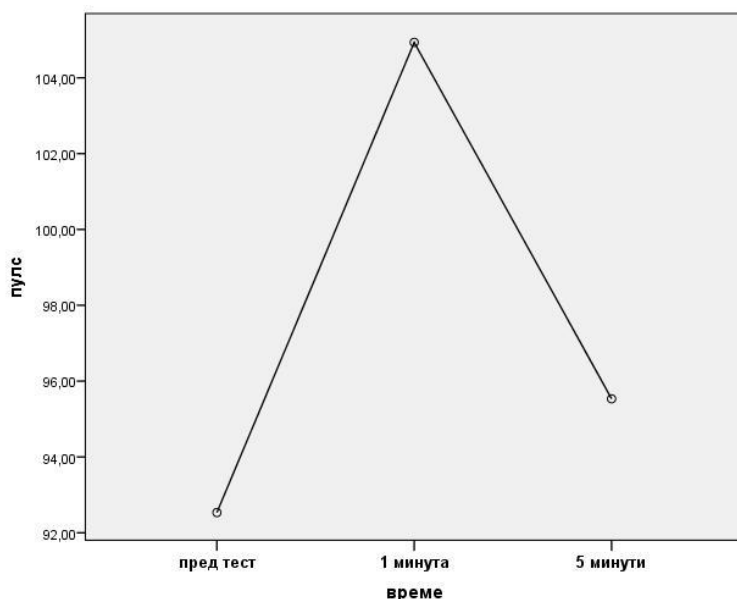


График 20, укажува на проценката на граничните вредности на пулсот кај ЗДРАВИ испитаници во трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ на изведувањето на 6MWT тест.

### 7.3.1.3. Споредба на групите ДМД и ЗДРАВИ по пулс – НУЛТА ВРЕМЕ

Во рамките на истражувањето направена е меѓугрупна споредба на разликата во просечниот пулс помеѓу пациентите со ДМД и ЗДРАВИ и тоа поединечно за секое од трите времиња на мерење во НУЛТА ВРЕМЕ (пред тест, 1 минута и 5 минути на изведување на 6MWT).

**Табела 23. Споредба на две групи по пулс во три времиња – НУЛТА ВРЕМЕ**

Independent t-test for two samples	пред тест	1 минута	5 минути
t-test	(1,134)	(1,872)	(0,175)
df	58	58	58
p	0,261	0,066	0,862

а. Група варијабла: ДМД / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

При имплементацијата на 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ, меѓугрупната анализа на мерењата ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА и 5 МИНУТИ, за  $p > 0,05$ , не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) во однос на висината на просечниот пулс за консеквентно за t-test (58)=1,134  $p=0,261$  v.s. t-test (58)=1,872  $p=0,066$  v.s. t-test (58)=1,175  $p=0,862$  (Табела 23).

### 7.3.2. Анализа на А1 примерок по пулс – ЕДНА ГОДИНА

По ЕДНА ГОДИНА, кај испитаниците од испитуваната група со ДМД и контролната група на ЗДРАВИ, по аплицирање на 6MWT тест, направено е мерење на пулсот во три времиња и тоа: а) пред тест; б) 1 минута по тест; и в) 5 минути по тест.

#### 7.3.2.1. Анализа на пулс - ДМД група – ЕДНА ГОДИНА

При изведувањето на 6MWT тест, анализата на дистрибуцијата на мерењата во ДМД групата по ЕДНА ГОДИНА во сите три временски точки укажа дека кај трите мерења постои нормална дистрибуција на добиените вредности на пулсот за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9523$ ,  $p=0,1956$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9429$   $p=0,1091$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9078$ ,  $p=0,0613$  поради што во понатамошната анализа се применети тестови.

Табела 24. Анализа на ДМД група по пулс во три мерења – ЕДНА ГОДИНА

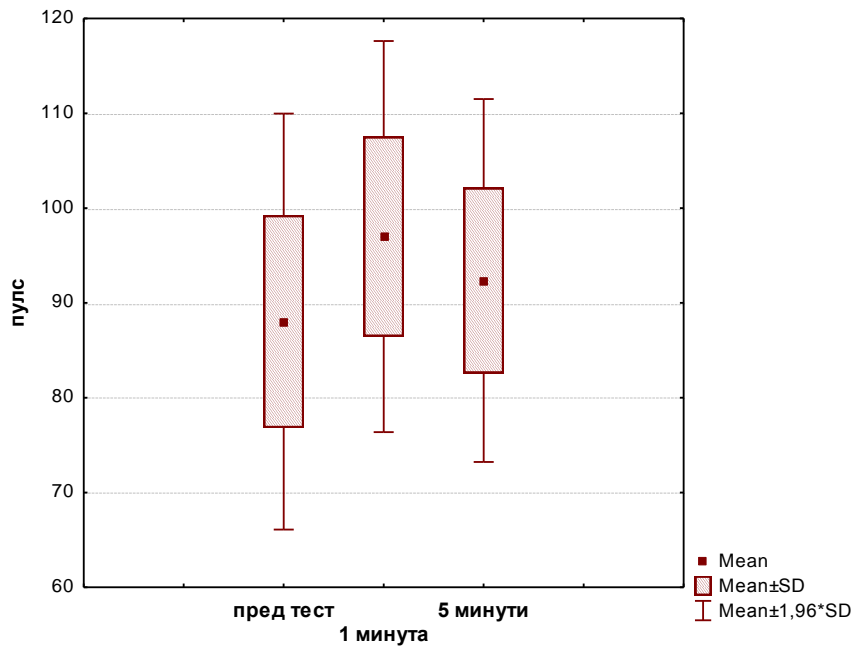
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	Медијана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
пред тест	30	88,03	11,19	90	68	108
1 минута	30	97,00	10,52	98	72	112
5 минути	30	92,37	9,76	97	72	110

Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction:  $F(1.926, 55,867) = 41.886$ ,  $P < 0.0001^*$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

После ЕДНА ГОДИНА, во групата со ДМД просечната вредност на пулсот во ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА И 5 МИНУТИ изнесува консеквентно  $88 \pm 11,2$  v.s  $97,2 \pm 10,5$  v.s  $92,4 \pm 9,8$ . Минималната односно максималната вредност во ПРЕД ТЕСТ изнесувала 68 v.s 108; по 1 МИНУТА изнесува 72 v.s 112; и после 5 МИНУТИ изнесува 72 v.s 110 (Табела 24 и График 21). Анализата на медијаната покажа дека кај 50% од пациентите во групата со ДМД пулсот бил повисок од: ПРЕД ТЕСТ=90; 1 МИНУТА=98 и 5 МИНУТИ=97 срцеви удари во минута.

**График 21. Анализа на ДМД група по пулс во три мерења – ЕДНА ГОДИНА**



Согласно Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просекот на пулсот на испитаниците во трите времиња на мерење [ $F(1.675, 48,581) = 33,679, P < 0.0001$ ] (Табела 24).

**Табела 25. Post Hoc Test на пулс во ДМД група во три времиња – ЕДНА ГОДИНА**

време на мерење	време	Mean Difference	Std. Error	P**	95% Confidence Interval for Difference*	
					Lower Bound	Upper Bound
пред тест	1 минута	(8,967)*	1,024	,000	(11,570)	(6,364)
	5 минути	(4,333)*	1,305	,007	(7,650)	(1,016)
1 минута	пред тест	8,967*	1,024	,000	6,364	11,570
	5 минути	4,633*	,910	,000	2,320	6,946
5 минути	пред тест	4,333*	1,305	,007	1,016	7,650
	1 минута	(4,633)*	,910	,000	(6,946)	(2,320)

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* Прилагодено за мултипла споредба: Bonferroni

За утврдување на што се должи сигнификантноста на разликите во пулсот во трите мерења после ЕДНА ГОДИНА аплициран е Post Hoc Test. Анализирани се разликите на просечните вредности на пулсот меѓу трите комбинации и тоа (прво мерење/ 1 минута; прво мерење/ 5 минути; и 1 минута/ 5 минути) со примена на multiple paired t-test. За избегнување на Тип 1 грешка, анализата вклучува и корекцијата со Bonferroni, со можност за грешка  $< 5\%$ .



Согласно Табела 25, Post Hoc Test укажува на сигнификантно зголемување на просечниот пулс за 8,967 (95% CI, 6,4-11,6) срцеви удари/минута при мерење во 1 МИНУТА споредено со ПРЕД ТЕСТ ( $p=0,0001$ ). Мерење на 5 МИНУТИ споредено со ПРЕД ТЕСТ укажа на сигнификантно зголемување на пулсот за 4,333 (95% CI, 1-7,6) срцеви удари/минута ( $p=0,007$ ). Сигнификантно зголемување на пулсот е согледано и при мерење на 5 МИНУТИ споредено со 1 МИНУТА и тоа за 4,633 (95% CI, 6,9-2,3) срцеви удари/минута ( $p=0,0001$ ). Произлегува дека после ЕДНА ГОДИНА, изведувањето на 6MWT тестот делува сигнификантно на промената на просечниот пулс на испитаниците со ДМД, при што тој е највисок во 1 МИНУТА следено со 5 МИНУТА (Табела 25).

**График 22. Проценка на гранични вредности на пулсот – ДМД по ЕДНА ГОДИНА**

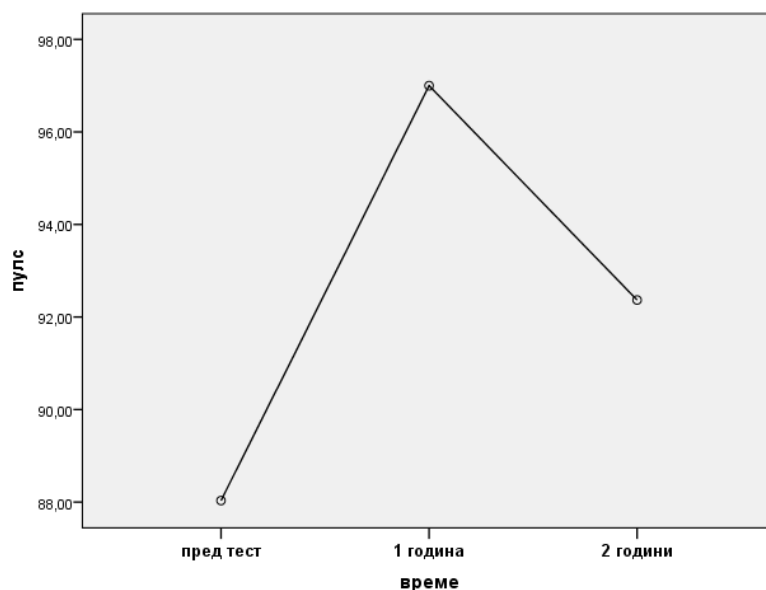


График 22, укажува на проценката на граничните вредности на пулсот кај испитаниците со ДМД во трите мерења при изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА.

### 7.3.2.2. Анализа на пулс – група на ЗДРАВИ – ЕДНА ГОДИНА

Анализата на дистрибуцијата на вредностите на пулсот во групата на ЗДРАВИ испитаници, мерени во три времиња при изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА, укажа на нормална дистрибуција за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,95501$ ,  $p=0,2298$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9692$   $p=0,5178$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9582$ ,  $p=0,2791$  поради што во понатамошната анализа се применети параметарски тестови.

**Табела 26. Анализа на ЗДРАВИ по пулс во три времиња – ЕДНА ГОДИНА**

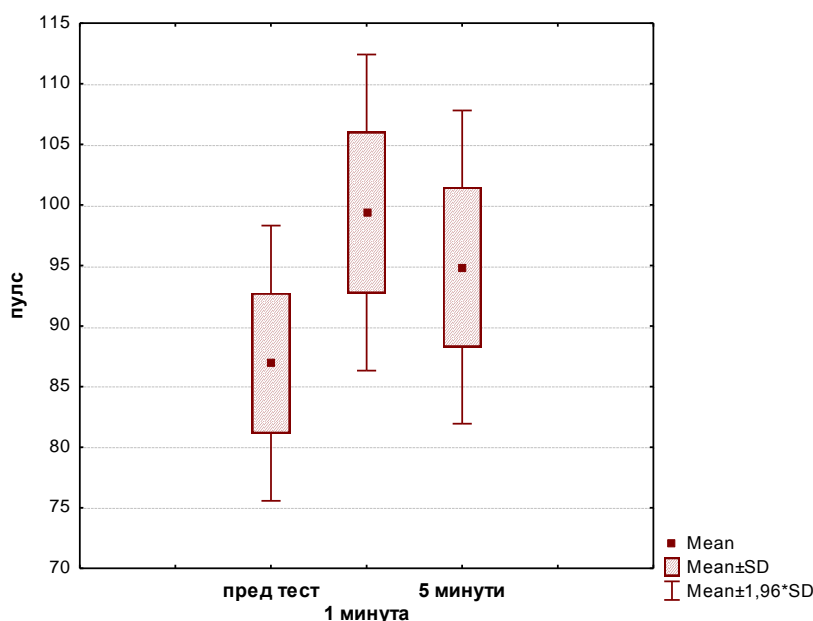
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	Медијана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
пред тест	30	86,93	5,79	88	72	96
1 минута	30	99,37	6,66	100	84	110
5 минути	30	94,87	6,59	96	80	106

Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction:  $F(1.968, 57,081) = 100,19, p < 0.0001^*$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во групата на ЗДРАВИ испитаници после ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на пулсот ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА И 5 МИНУТИ при изведување на 6MWT тест, изнесува консеквентно  $86,93 \pm 5,8$  v.s  $99,4 \pm 6,6$  v.s  $94,9 \pm 6,6$ . Минималната односно максималната вредност во ПРЕД ТЕСТ изнесувала 72 v.s 96; по 1 МИНУТА изнесува 84 v.s 110; и после 5 МИНУТИ изнесува 80 v.s 106. Дескриптивната анализа на контролната група на ЗДРАВИ според пулс во три мерења по ЕДНА ГОДИНА е дадена во Табела 26 и График 23. Согласно Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просекот на пулсот на ЗДРАВИТЕ испитаници во трите мерења по ЕДНА ГОДИНА [ $F(1.968, 57,081) = 100,19, p < 0.0001$ ].

**График 23. Анализа на група на ЗДРАВИ по пулс во три времиња – ЕДНА ГОДИНА**



Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди причината на која што се должи сигнификантноста на разликите во просечните вредности на пулсот во трите времиња на мерење. Анализирани се разликите во вредностите на пулсот меѓу трите комбинации и тоа (прво мерење/ 1 минута; прво мерење / 5 минути; и 1 минута/ 5 минути) со multiple paired t-test. За избегнување на Тип 1 грешка, со лимит за можна грешка <5%, во Post Hoc Test анализата е вклучена и корекцијата со Bonferroni, (Табела 27 и График 24).

**Табела 27. Post Hoc Test на пулс во група на ЗДРАВИ во три времиња – ЕДНА ГОДИНА**

време на мерење (I)	Време (J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p**	95% Confidence Interval for Difference*	
					Lower Bound	Upper Bound
пред тест	1 минута	(12,433)*	,881	,000	(14,672)	(10,195)
	5 минути	(7,933)*	,844	,000	(10,078)	(5,789)
1 минута	пред тест	12,433*	,881	,000	10,195	14,672
	5 минути	4,500*	,940	,000	2,110	6,890
5 минути	пред тест	7,933*	,844	,000	5,789	10,078
	1 минута	(4,500)*	,940	,000	(6,890)	(2,110)

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* Прилагодено за мултипла споредба: Bonferroni.

Post Hoc Test тестирањето со користење на Bonferroni корекцијата укажува дека по изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА, има сигнификантно просечно зголемување на пулсот за 12,4 (95% CI, 10,2-14,7) срцеви удари/минута при мерење во 1 МИНУТА споредено со ПРЕД ТЕСТОТ ( $p=0,0001$ ). Мерење на 5 МИНУТИ споредено со ПРЕД ТЕСТОТ укажа на сигнификантно зголемување на пулсот за 7,933 (95% CI, 5,8-10,1) срцеви удари/минута ( $p=0,0001$ ). Сигнификантно зголемување на пулсот е согледано и при мерење на 5 МИНУТИ споредено со 1 МИНУТА и тоа за 4,500 (95% CI, 6,9-2,1) срцеви удари/минута ( $p=0,0001$ ). Произлегува дека изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА сигнификантно делува на зголемувањето на пулсот, но најмногу во 1 МИНУТА следено со 5 МИНУТА.

### График 24. Проценка на гранични вредности на пулсот – ЗДРАВИ по ЕДНА ГОДИНА

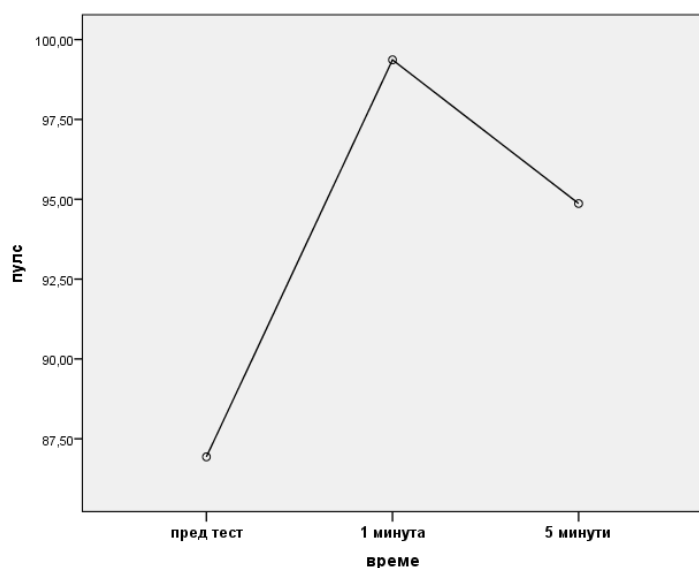


График 24, укажува на проценката на граничните вредности на пулсот кај ЗДРАВИ испитаници во трите мерења при изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА

### 7.3.2.3. Споредба на групите ДМД и ЗДРАВИ по пулс – ЕДНА ГОДИНА

Во рамките на истражувањето направена е споредба на разликата во просечниот пулс помеѓу пациентите од групите со ДМД и ЗДРАВИ и тоа поединечно за секое од трите мерења при 6MWT по ЕДНА ГОДИНА (пред тест, 1 минута и 5 минути по тестот).

Табела 28. Споредба на две групи по пулс во три времиња – ЕДНА ГОДИНА

Independent t-test for two samples	пред тест	1 минута	5 минути
t-test	0,478	(1,041)	(1,162)
df	58	58	58
p	0,634	0,302	0,250

а. Група варијабла: ДМД / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

При имплементацијата на 6MWT по ЕДНА ГОДИНА, поединечната анализа за ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА и 5 МИНУТИ, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) во однос на висината на просечниот пулс за консеквентно t-test (58)=0,478  $p=0,634$  v.s. t-test (58)=1,041  $p=0,302$  v.s. t-test (58)=1,162  $p=0,250$  (Табела 28).

## БРОЈ НА РЕСПИРАЦИИ ПРИ 6MWT

### 7.4.1. Анализа на А1 примерок по број на респирации – НУЛТА ВРЕМЕ

Кај испитаниците од испитуваната група со ДМД и контролната група на ЗДРАВИ, по аплицирање на 6MWT тест во НУЛТА ВРЕМЕ, направено е мерење на бројот на респирации/минута во три времиња и тоа: а) пред тест; б) 1 минута по тест; и в) 5 минути по тест.

#### 7.4.1.1. Анализа на број на респирации - ДМД група – НУЛТА ВРЕМЕ

При изведувањето на 6MWT тест, анализата на дистрибуцијата на бројот на респирации/минута во ДМД групата при мерењата во три времиња укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9385$ ,  $p=0,0831$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9269$   $p=0,0406$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9283$   $p=0,0442$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

Табела 29. Анализа на ДМД група по респирации во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
пред тест	30	24,53	4,55	18	36	21,5	24	28
1 минута	30	28,27	4,52	22	39	24	28	32
5 минути	30	26,53	4,18	20	38	24	26	30

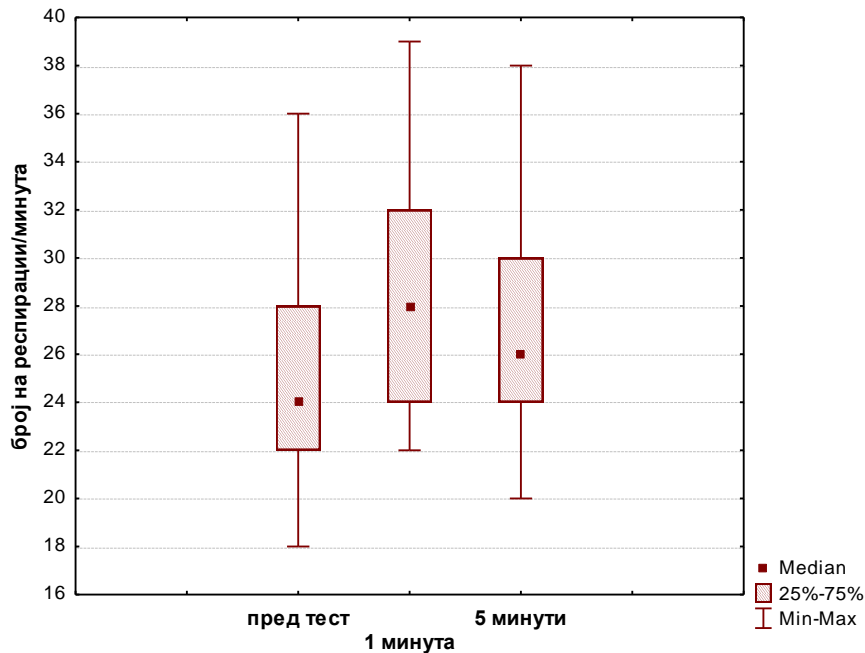
Friedman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=42,808  $p=0,00001$ \*

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во ДМД групата во НУЛТА ВРЕМЕ при изведување на 6MWT, просечната вредност на бројот на респирации во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ изнесува консеквентно  $24,5\pm 4,5$  v.s  $28,3\pm 4,5$  v.s  $26,5\pm 4,2$ . Минималната односно максималната вредност ПРЕД ТЕСТ изнесува 18 v.s 36; при 1 МИНУТА изнесува 22 v.s 39; после 5 МИНУТИ изнесува 20 v.s 38. Анализата покажа дека кај 50% од пациентите во ДМД групата, просечниот број на респирации во минута била; а) над 24 ПРЕД ТЕСТ – Median (IQR)=24 (21,5-28); б) над 28 по 1 МИНУТА – Median (IQR)=28 (24-32); и в)

над 26 по 5 МИНУТИ – Median (IQR)=26 (24-30). Следува дека просечниот број на респирации/минута бил најголем после 1 МИНУТА следено со после 5 МИНУТИ (Табела 29 и График 25). Анализата укажа дека во ДМД групата на пациенти, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просечниот број на респирации/минута во трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=42,808  $p=0,00001$ ).

**График 25. Анализа на ДМД група по респирации во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ**



Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот број на респирации во минута при трите мерења. Анализирани се разликите во просечниот број на респирации во три комбинации (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути) преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 30). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

Изведувањето на 6MWT тестот сигнификантно го зголемува бројот на респирациите во минута во сите испитувани комбинации (Табела 30). За  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана помеѓу бројот на респирациите: а) 1 минута / пред тест  $Z=4,767$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; б) 5 минути / пред тест  $Z=3,858$   $p=0,0001$  во прилог на 5 МИНУТИ; и в) 5 минути/ 1 минута  $Z=3,550$   $p=0,0001$

во прилог на 1 МИНУТА. Просечниот број на респирации/минута е најголем после 1 МИНУТА од почетокот на 6MWT тестот следено со вредноста после 5 МИНУТИ.

**Табела 30. Wilcoxon signed rank test на број на респирации во ДМД група во три временски комбинации – НУЛТА ВРЕМЕ**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути/ 1 минута
Z	(4,767)	(3,858)	(3,550)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,017$

#### 7.4.1.2. Анализа на број на респирации – група ЗДРАВИ – НУЛТА ВРЕМЕ

При изведувањето на 6MWT тест, анализата на дистрибуцијата на бројот на респирации/минута во групата ЗДРАВИ во НУЛТА ВРЕМЕ, во три времиња укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8526$ ,  $p=0,0007$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9103$   $p=0,0152$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9038$   $p=0,0104$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

**Табела 31. Анализа на група ЗДРАВИ по респирации во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ**

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
пред тест	30	26,50	6,18	18	44	22	26	28
1 минута	30	30,23	5,78	22	48	25,7	31	32
5 минути	30	26,47	5,49	20	44	22	26	30

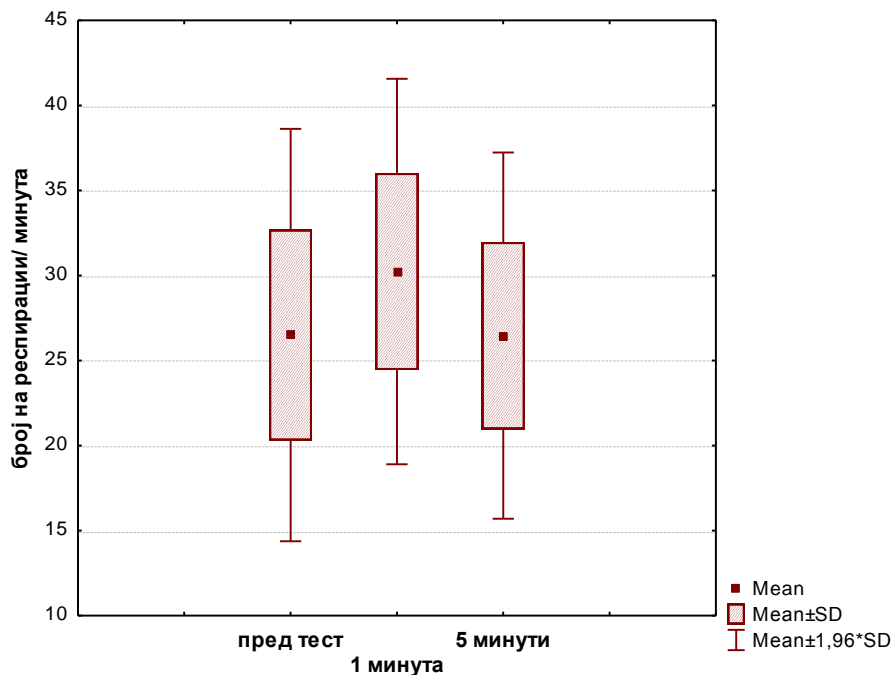
Friedman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=29,883  $p=0,00001^*$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во групата на ЗДРАВИ во НУЛТА ВРЕМЕ, просечната вредност на бројот на респирации во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ по 6MWT изнесува консеквентно  $26,5 \pm 6,2$  v.s  $30,3 \pm 5,8$  v.s  $26,5 \pm 5,5$ . Минималната односно максималната вредност ПРЕД ТЕСТ изнесувала 18 v.s 44; при 1 МИНУТА изнесува 22 v.s 48; после 5 МИНУТИ изнесува 20 v.s 44. Анализата покажа дека кај 50% од ЗДРАВИ испитаници, просечниот број на респирации во минута била; а) над 26 во ПРЕД ТЕСТ – Median

(IQR)=26 (22-28); б) над 31 по 1 МИНУТА – Median (IQR)=31 (25,7-32); и в) над 26 по 5 МИНУТИ – Median (IQR)=26 (22-30). Следува дека просечниот број на респирации/минута бил најголем после 1 МИНУТА, додека ПРЕД ТЕСТОТ и после 5 МИНУТИ бил скоро еднаков (Табела 31 и График 26). Во групата на ЗДРАВИ пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот број на респирации/минута во трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=29,883  $p=0,00001$ ).

**График 26. Анализа на група ЗДРАВИ по респирации во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ**



Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот број на респирации во минута во трите мерења во групата на ЗДРАВИ. Анализирани се разликите во просечниот број на респирации во три комбинации и тоа (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 32). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

Изведувањето на 6MWT тестот сигнификантно го зголемува бројот на респирациите во две од три испитувани комбинации (Табела 32). За  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана помеѓу бројот на респирациите при: а) 1 минута /



пред тест  $Z=3,947$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 минути / 1 минута  $Z=4,133$   $p=0,0001$  во прилог на 1 МИНУТА. За  $p>0,017$ , нема сигнификантна разлика помеѓу просечниот број на респирации кај 5 минути / пред тест  $Z=0,246$   $p=0,806$ . Просечниот број на респирации/минута е најголем после 1 МИНУТА од почетокот на 6MWT тестот.

**Табела 32. Wilcoxon signed rank test на број на респирации кај ЗДРАВИ во три временски комбинации – НУЛТА ВРЕМЕ**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути / 1 минута
Z	(3,947)	(0,246)	(4,133)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,00001*	0,806	0,00001*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p<0,017$

#### 7.4.1.3. Анализа на број на респирации - ДМД група – ЕДНА ГОДИНА

При изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА, анализата на дистрибуцијата на бројот на респирации/минута во ДМД групата при мерењата во три временски точки укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите во една од трите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9524$ ,  $p=0,1956$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9429$   $p=0,1091$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9078$ ,  $p=0,0131$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

**Табела 33. Анализа на ДМД група по респирации во три мерења – ЕДНА ГОДИНА**

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
пред тест	30	23,41	3,57	18	32	20	24	26
1 минута	30	27,07	4,35	20	36	24	26	30
5 минути	30	25,87	3,96	18	36	23,5	25	28

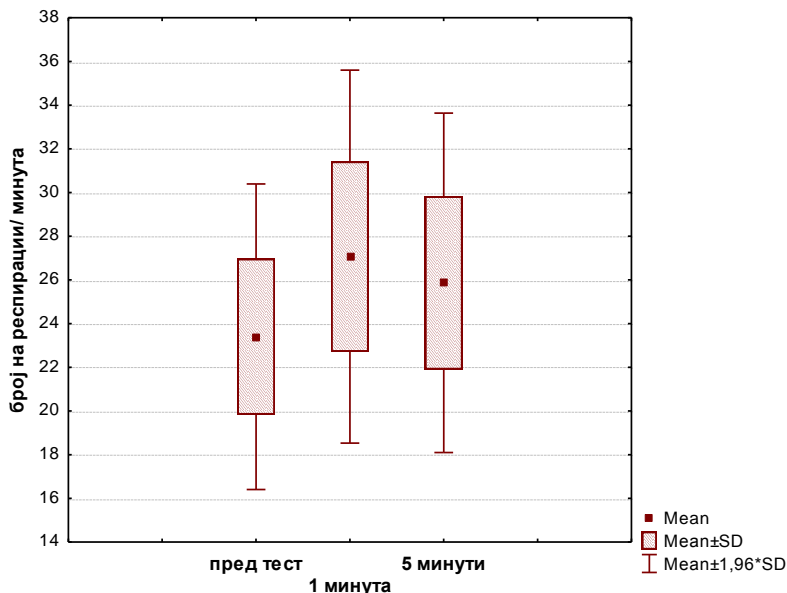
Friedman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=43,750  $p=0,00001$ \*

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во ДМД групата при 6MWT по ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на бројот на респирации во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ изнесува консеквентно  $23,4\pm 3,6$  v.s  $27,1\pm 4,3$  v.s  $25,9\pm 3,9$ . Минималната односно максималната вредност ПРЕД

ТЕСТ изнесувала 18 v.s 32; при 1 МИНУТА изнесува 20 v.s 36; после 5 МИНУТИ изнесува 18 v.s 36. Анализата покажа дека кај 50% од пациентите во ДМД групата, просечниот број на респирации во минута била; а) над 24 во ПРЕД ТЕСТ – Median (IQR)=24 (20-26); б) над 26 по 1 МИНУТА – Median (IQR)=26 (24-30); и в) над 25 по 5 МИНУТИ – Median (IQR)=25 (23,5-28). Следува дека просечниот број на респирации/минута бил најголем после 1 МИНУТА следено со после 5 МИНУТИ (Табела 33 и График 27). Во ДМД групата на пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот број на респирации/минута во трите мерења по ЕДНА ГОДИНА (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=43,750  $p=0,00001$ ).

**График 27. Анализа на ДМД група по респирации во три мерења – ЕДНА ГОДИНА**



Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот број на респирации во минута во трите мерења по ЕДНА ГОДИНА. Анализирани се разликите во просечниот број на респирации во три комбинации и тоа: пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути. Тестирањето е направено со Wilcoxon signed rank test (Табела 34). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

Изведувањето на 6MWT тестот после ЕДНА ГОДИНА, сигнификантно го зголемува бројот на респирациите во сите испитувани комбинации (Табела 34). За  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана помеѓу бројот на

респирациите при: а) 1 минута / пред тест  $Z=4,739$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; б) 5 минути / пред тест  $Z=4,245$   $p=0,0001$  во прилог на 5 МИНУТИ; и в) 5 минути/ 1 минута  $Z=3,082$   $p=0,002$  во прилог на 1 МИНУТА. Просечниот број на респирации/минута е најголем после 1 МИНУТА од почетокот на 6MWT тестот следено со вредноста после 5 МИНУТИ.

**Табела 34. Wilcoxon signed rank test на број на респирации во ДМД во три временски комбинации – ЕДНА ГОДИНА**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути/ 1 минута
Z	(4,739)	(4,245)	(3,082)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,002*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p<0,017$

#### 7.4.1.4. Анализа на број на респирации – група ЗДРАВИ – ЕДНА ГОДИНА

При изведувањето на 6MWT тест после ЕДНА ГОДИНА, анализата на дистрибуцијата на бројот на респирации/минута во групата ЗДРАВИ при мерењата во три времиња укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8562$ ,  $p=0,0008$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9183$   $p=0,0243$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9005$   $p=0,0087$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

**Табела 35. Анализа на група ЗДРАВИ по респирации во три мерења – ЕДНА ГОДИНА**

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
пред тест	30	24,63	4,72	18	36	22	23,5	26,5
1 минута	30	29,53	4,89	22	40	26	28	32
5 минути	30	27,77	5,41	20	40	24	26	32

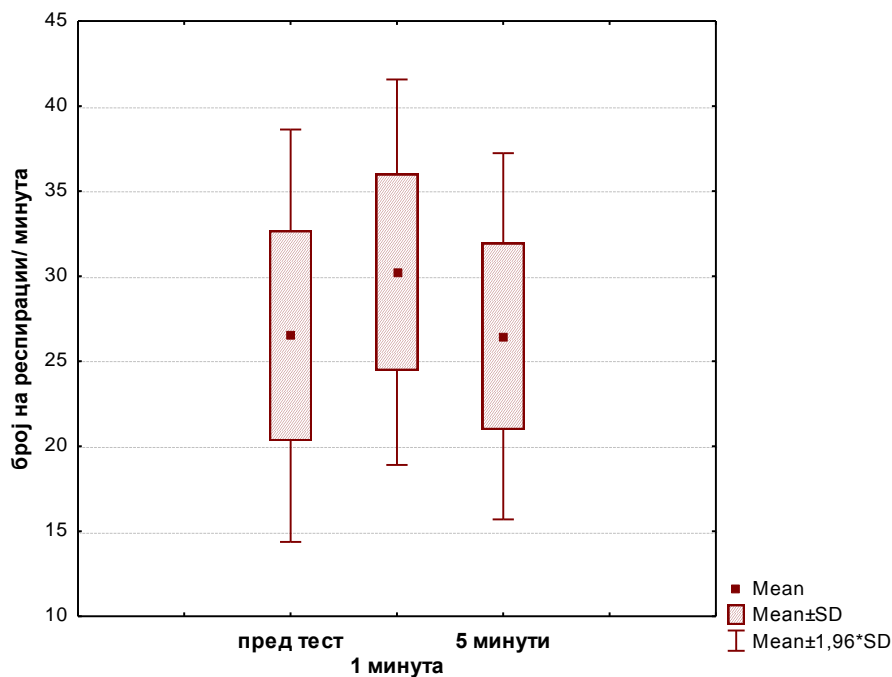
Friedman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=42,463  $p=0,00001$ \*

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во групата на ЗДРАВИ по ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на бројот на респирации во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ по 6MWT изнесува консеквентно  $24,6\pm 4,7$  v.s  $29,5\pm 4,9$  v.s  $27,7\pm 5,4$ . Минималната односно максималната

вредност ПРЕД ТЕСТ изнесувала 18 v.s 36; при 1 МИНУТА изнесува 22 v.s 40; после 5 МИНУТИ изнесува 20 v.s 40. Анализата покажа дека кај 50% од ЗДРАВИ испитаници, просечниот број на респирации во минута била; а) над 23,5 во ПРЕД ТЕСТ – Median (IQR)=23,5 (22-26,5); б) над 28 по 1 МИНУТА – Median (IQR)=28 (26-32); и в) над 26 по 5 МИНУТИ – Median (IQR)=26 (24-32). Следува дека просечниот број на респирации/минута бил најголем после 1 МИНУТА следено со после 5 МИНУТИ (Табела 35 и График 28). Во групата на ЗДРАВИ пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот број на респирации/минута во три мерења по ЕДНА ГОДИНА (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=42,463  $p=0,00001$ ) (Табела 35 и График 28).

**Табела 28. Анализа на група ЗДРАВИ по респирации во три мерења – ЕДНА ГОДИНА**



Post Hoc Test е аплициран за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот број на респирации во минута во трите мерења во групата на ЗДРАВИ после ЕДНА ГОДИНА. Анализирани се разликите во просечниот број на респирации во три комбинации (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути) преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 36). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

Изведувањето на 6MWT тестот после ЕДНА ГОДИНА сигнификантно го зголемува бројот на респирациите во сите испитувани комбинации (Табела 36). За  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана помеѓу бројот на респирациите при: а) 1 минута / пред тест  $Z=4,595$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; б) 5 минути / пред тест  $Z=3,949$   $p=0,0001$ . б) 5 минути/ 1 минута  $Z=3,304$   $p=0,0001$  во прилог на 1 МИНУТА. Просечниот број на респирации/минута е најголем после 1 МИНУТА од почетокот на 6MWT тестот следено со вредноста после 5 МИНУТИ.

**Табела 36. Wilcoxon signed rank test на број на респирации кај ЗДРАВИ во три временски комбинации – ЕДНА ГОДИНА**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути/ 1 минута
Z	(4,595)	(3,949)	(3,304)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,00001*	0,00001*	0,00001*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,017$

#### 7.4.2.5. Споредба на ДМД и ЗДРАВИ по број на респирации – ЕДНА ГОДИНА

Во рамките на истражувањето направена е споредба на разликата во просечниот број на респирации/минута помеѓу пациентите од групите со ДМД и ЗДРАВИ и тоа поединечно за секое од трите времиња на мерење при 6MWT по ЕДНА ГОДИНА (пред тест, 1 минута и 5 минути).

**Табела 37. Споредба на ДМД и ЗДРАВИ по пулс во три времиња – ЕДНА ГОДИНА**

тест	пред тест	1 минута	5 минути
Mann-Whitney U	401,000	312,500	369,500
Z	(0,733)	(2,055)	(1,204)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,463	0,040	0,229

а. Групна варијабла: ДМД / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

При имплементацијата на 6MWT по ЕДНА ГОДИНА, поединечната анализа за ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА и 5 МИНУТИ, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) во однос на просечниот број на респирации за ПРЕД ТЕСТ (Mann Whitney U test=401  $Z=0,733$   $p=0,463$ ) и 5 МИНУТИ.

Сигнификантна разлика во просечниот број на респирации во минута е добиена по 1 МИНУТА во прилог на поголем број на респирации во минута во групата на ЗДРАВИ испитаници (Mann Whitney U test=312,5 Z=2,055 p=0,040) (Табела 37).

## **АРТЕРИСКИ ПРИТИСОК ПРИ 6MWT**

Во рамките на истражувањето, во испитуваната група со ДМД и контролната група на ЗДРАВИ, во НУЛТА ВРЕМЕ и ЕДНА ГОДИНА, при аплицирање на 6MWT тест, направено е мерење на артерискиот притисок (систолен и дијастолен) во три времиња и тоа: а) пред тест; б) 1 минута по тест; и в) 5 минути по тест.

### **7.5.1. Анализа на систолен притисок - ДМД и ЗДРАВИ – НУЛТА ВРЕМЕ**

При изведувањето на 6MWT тест, анализата на дистрибуцијата на висината на систолниот притисок, во НУЛТА ВРЕМЕ, во двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите. Анализата за систолниот притисок кај ДМД изнесува консеквентно Shapiro-Wilk W=0,8619, p=0,0011 v.s. Shapiro-Wilk W=0,9102 p=0,0150 v.s. Shapiro-Wilk W=0,8828 p=0,00033. Анализата на висината на систолниот притисок кај ЗДРАВИ укажа на: Shapiro-Wilk W=0,8512, p=0,0012 v.s. Shapiro-Wilk W=0,9602 p=0,3141 v.s. Shapiro-Wilk W=0,9331 p=0,0381. Согласно неправилната дистрибуција, во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

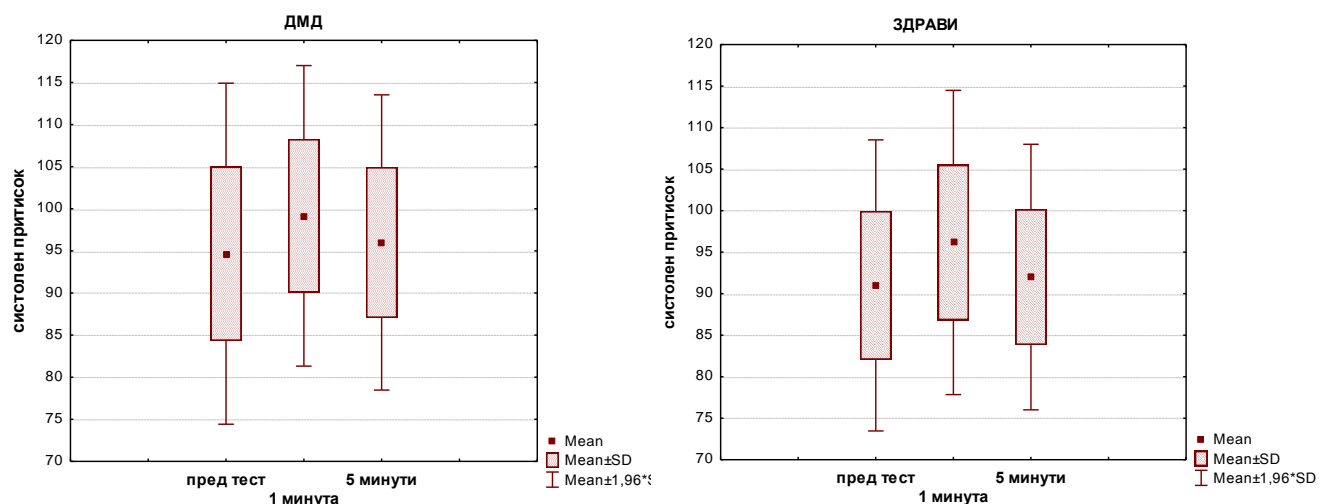
Табела 38. ДМД и ЗДРАВИ - систолен притисок во три мерења во НУЛТА ВРЕМЕ

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	p
<b>Систолен притисок - ДМД</b>						Friedman test: N=30 Chi-Square (2)=24,308 p=0,00001*
пред тест	30	94,67	10,33	80	120	
1 минута	30	99,17	9,11	85	120	
5 минути	30	96,00	8,94	80	120	
<b>Систолен притисок - ЗДРАВИ</b>						Friedman test: N=30 Chi-Square (2)=27,227 p=0,00001*
пред тест	30	91,00	8,94	80	120	
1 минута	30	96,17	9,35	80	120	
5 минути	30	92,00	8,16	80	110	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во ДМД групата во НУЛТА ВРЕМЕ, просечната вредност на систолниот притисок во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $94,7 \pm 10,3$  v.s  $99,17 \pm 9,1$  v.s  $96,5 \pm 8,9$ . Минималната односно максималната вредност ПРЕД ТЕСТ изнесувала 80 v.s 120; при 1 МИНУТА изнесува 85 v.s 120; после 5 МИНУТИ изнесува 80 v.s 120 (Табела 38 и График 29). Во групата на ЗДРАВИ во НУЛТА ВРЕМЕ, просечната вредност на систолниот притисок во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $91 \pm 8,9$  v.s  $96,2 \pm 9,3$  v.s  $92 \pm 8,2$ . Минималната односно максималната вредност ПРЕД ТЕСТ изнесувала 80 v.s 120; при 1 МИНУТА изнесува 80 v.s 120; после 5 МИНУТИ изнесува 80 v.s 110. Во двете групи, просекот на систолниот притисок бил највисок во 1 МИНУТА следено со 5 МИНУТИ. И во групата со ДМД и во групата на ЗДРАВИ пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот систолен притисок при трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ за консеквентно (Fridman test: N=30 Chi-Square (2)=24,308  $p=0,00001$ ) v.s. Fridman test: N=30 Chi-Square (2)=27,227  $p=0,00001$ ).

График 29. ДМД и ЗДРАВИ - систолен притисок во три мерења во НУЛТА ВРЕМЕ



Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот систолен притисок во трите мерења. Анализирани се разликите во просечниот систолен притисок во три комбинации и тоа (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 39). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

Изведувањето на 6MWT тестот сигнификантно го зголемува систолниот притисок во двете групи (Табела 39). Интергрупната споредба поединечно во секоја од двете групи, за  $p > 0,017$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика во просечните вредности на систолниот притисок кај 5 минути / пред тест (Табела 39). Во ДМД групата, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика при интергрупната споредба со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) - 1 минута / пред тест  $Z=3,300$   $p=0,001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=2,579$   $p=0,0001$  во прилог на 1 МИНУТА. Во групата на ЗДРАВИ, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) - 1 минута / пред тест  $Z=4,021$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=3,610$   $p=0,0001$  во прилог на 1 МИНУТА.

**Табела 39. Wilcoxon signed rank test на систолен притисок во ДМД и ЗДРАВИ во три временски комбинации – НУЛТА ВРЕМЕ**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути/ 1 минута
<b>Систолен притисок – ДМД</b>			
Z	(3,300)	(1,313)	(2,579)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	0,189	0,010*
<b>Систолен притисок – ЗДРАВИ</b>			
Z	(4,021)	(1,255)	(3,610)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000*	0,210	0,000*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,017$



### 7.5.2. Анализа на систолен притисок - ДМД и ЗДРАВИ – 1 ГОДИНА

При изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА, анализата на дистрибуцијата на висината на систолниот притисок, во двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите. Анализата за систолниот притисок кај ДМД изнесува консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,837$ ,  $p=0,0001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,935$   $p=0,067$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,891$   $p=0,005$ . Анализата на висината на систолниот притисок кај ЗДРАВИ укажа на: Shapiro-Wilk  $W=0,863$ ,  $p=0,001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,902$   $p=0,010$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,922$   $p=0,031$ . Согласно неправилната дистрибуција, во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

Во ДМД групата по ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на систолниот притисок во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $94,8\pm 9,7$  v.s  $100,8\pm 8,1$  v.s  $96,8\pm 7$ . Минималната односно максималната вредност во оваа група изнесува ПРЕД ТЕСТ 80 v.s 120; по 1 МИНУТА изнесува 85 v.s 120; после 5 МИНУТИ изнесува 85 v.s 110 (Табела 40 и График 30).

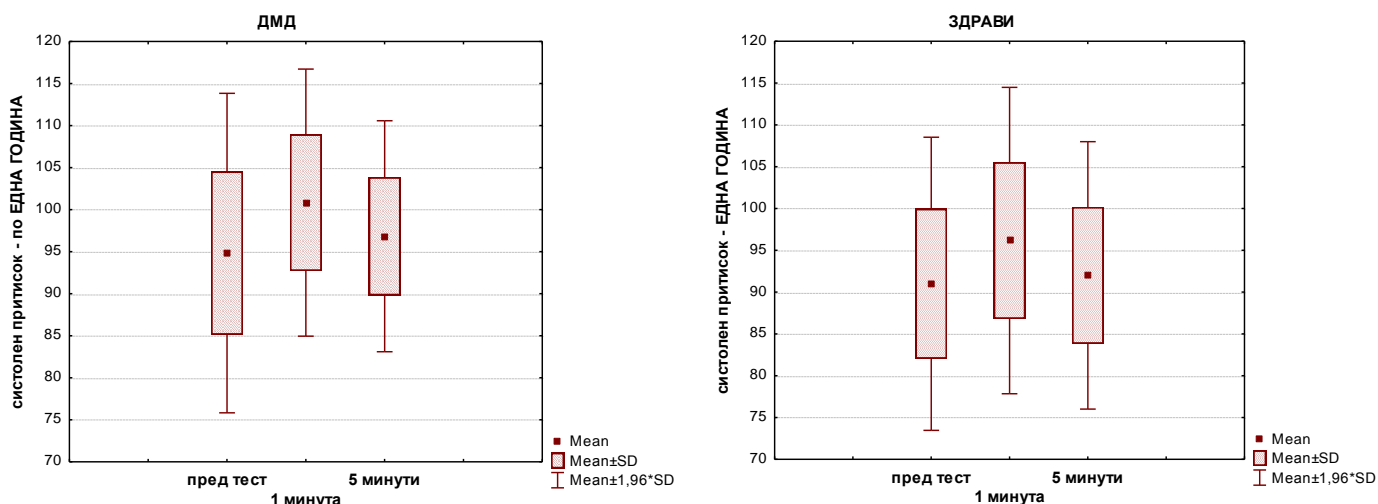
Табела 40. ДМД и ЗДРАВИ - систолен притисок во три мерења по ЕДНА ГОДИНА

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	P
<b>Систолен притисок - ДМД</b>						Friedman test: N=30 Chi-Square (2)=26,000 $p=0,00001$ *
пред тест	30	94,83	9,69	80	120	
1 минута	30	100,83	8,10	85	120	
5 минути	30	96,83	7,01	85	110	
<b>Систолен притисок - ЗДРАВИ</b>						Friedman test: N=30 Chi-Square (2)=37,163 $p=0,00001$ *
пред тест	30	91,67	8,02	80	120	
1 минута	30	98,50	8,62	85	120	
5 минути	30	92,33	7,96	80	110	

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Кај ЗДРАВИТЕ испитаници по ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на систолниот притисок ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $91,7\pm 8$  v.s  $98,5\pm 8,6$  v.s  $92,3\pm 7,9$ . Минималната односно максималната вредност во оваа група изнесува ПРЕД ТЕСТ 80 v.s 120; по 1 МИНУТА изнесува 85 v.s 120; после 5 МИНУТИ 80 v.s 110.

**График 30. ДМД и ЗДРАВИ - систолен притисок во три мерења по ЕДНА ГОДИНА**



Во двете групи, просекот на систолниот притисок бил највисок по 1 МИНУТА следено со по 5 МИНУТИ. И во групата со ДМД и во групата на ЗДРАВИ пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот систолен притисок при трите мерења по ЕДНА ГОДИНА за консеквентно (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=26,000  $p=0,00001$ ) v.s. Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=37,163  $p=0,00001$ ).

Аплицирана е Post Hoc Test анализа за согледување на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот систолен притисок во трите мерења по ЕДНА ГОДИНА. Анализирани се разликите во просечниот систолен притисок во три комбинации и тоа (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 41). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

**Табела 41. Wilcoxon signed rank test на систолен притисок во ДМД и ЗДРАВИ во три временски комбинации – ЕДНА ГОДИНА**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути / 1 минута
<b>Систолен притисок – ДМД</b>			
Z	(3,355)	(1,848)	(3,232)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	0,065	0,001*
<b>Систолен притисок – ЗДРАВИ</b>			
Z	(4,665)	(0,762)	(4,189)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000*	0,446	0,000*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,017$

Изведувањето на бМWT тестот по ЕДНА ГОДИНА, сигнификантно го зголемува систолниот притисок во двете групи (Табела 40). Интергрупната споредба поединечно во секоја од двете групи, за  $p > 0,017$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика во просечните вредности на систолниот притисок кај 5 минути / пред тест (Табела 41). Во ДМД групата, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика при интергрупната споредба со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) - 1 минута / пред тест  $Z=3,355$   $p=0,001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=3,232$   $p=0,001$  во прилог на 1 МИНУТА. Во групата на ЗДРАВИ, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) 1 минута / пред тест  $Z=4,665$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=4,189$   $p=0,0001$  во прилог на 1 МИНУТА.

### **7.5.3. Споредба на ДМД и ЗДРАВИ по систолен притисок во НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА**

Во рамките на истражувањето направена е споредба на разликата во просечниот систолен притисок помеѓу пациентите од групите со ДМД и во групата ЗДРАВИ и тоа поединечно за секое од трите мерења при бМWT (пред тест, 1 минута и 5 минути) во НУЛТА и по ЕДНА ГОДИНА.

**Табела 42. Споредба на ДМД и ЗДРАВИ по систолен притисок во три времиња – НУЛТА и по ЕДНА ГОДИНА**

Mann-Whitney U Test	пред тест	1 минута	5 минути
<b>Систолен притисок – ДМД/ЗДРАВИ – НУЛТА</b>			
Z	(1,393)	(1,079)	(1,559)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,186	0,280	0,119
<b>Систолен притисок – ДМД/ЗДРАВИ – по ЕДНА ГОДИНА</b>			
Z	(1,294)	(1,308)	(2,202)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,212	0,191	0,028

а. Група варијабла: ДМД / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

При имплементацијата на 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ и по ЕДНА ГОДИНА, поединечната меѓугрупна споредба за ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА и 5 МИНУТИ, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) во однос на просечната вредност на систолниот притисок во сите комбинации освен за анализата по 5 МИНУТИ по ЕДНА ГОДИНА (Mann-Whitney U Test:  $Z=2,202$   $p=0,028$  (Табела 42).

#### 7.5.4. Анализа на дијастолен притисок - ДМД и ЗДРАВИ – НУЛТА ВРЕМЕ

Анализата на дистрибуцијата на висината на дијастолниот притисок, во НУЛТА ВРЕМЕ од изведувањето на 6MWT тест, во двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите. Анализата за дијастолниот притисок кај ДМД изнесува консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8622$ ,  $p=0,0023$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9425$   $p=0,1063$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9127$   $p=0,0174$ . Анализата на висината на дијастолниот притисок кај ЗДРАВИ укажа на: Shapiro-Wilk  $W=0,8962$ ,  $p=0,0068$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,8624$   $p=0,0011$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,8801$   $p=0,0023$ . Согласно неправилната дистрибуција, во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

Табела 43. ДМД и ЗДРАВИ - дијастолен притисок во три мерења во НУЛТА ВРЕМЕ

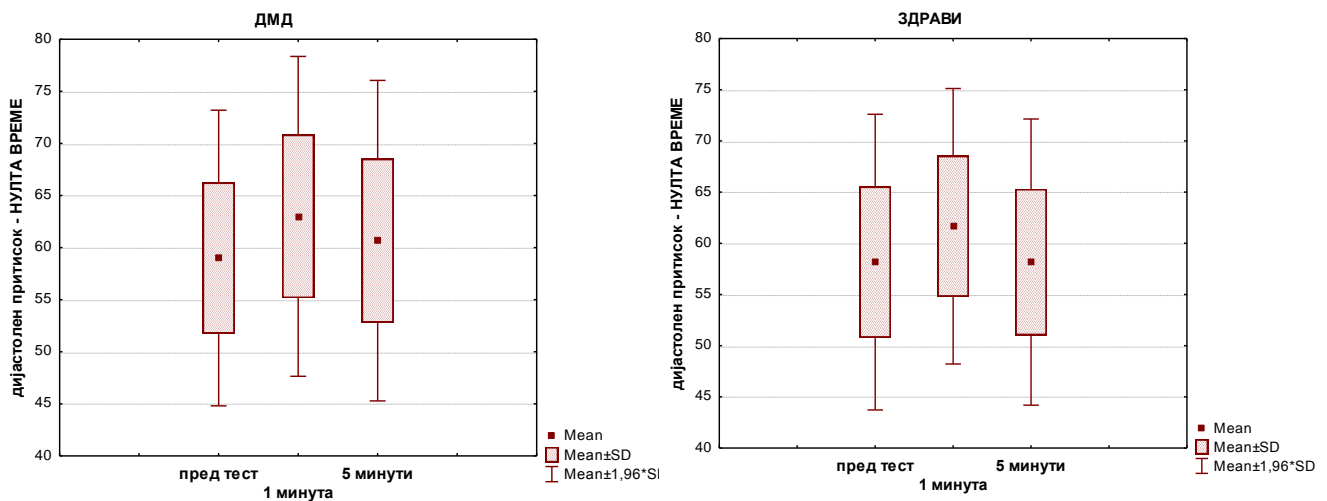
Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	p
<b>Дијастолен притисок - ДМД</b>						Friedman ANOVA test: N=30 Chi-Square (2)=21,500 $p=0,00002^*$
пред тест	30	59,00	7,24	50	80	
1 минута	30	63,00	7,83	50	80	
5 минути	30	60,67	7,85	50	80	
<b>Дијастолен притисок – ЗДРАВИ</b>						Friedman ANOVA test: N=30 Chi-Square (2)=17,072 $p=0,0002^*$
пред тест	30	58,17	7,37	45	80	
1 минута	30	61,67	6,86	50	80	
5 минути	30	58,17	7,13	45	80	

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во ДМД групата во НУЛТА ВРЕМЕ, просечната вредност на дијастолниот притисок во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $59\pm 7,2$  v.s.  $63\pm 7,8$  v.s.  $60,7\pm 7,8$ . Минималната односно максималната вредност при сите три мерења (ПРЕД ТЕСТ, по 1 МИНУТА, по 5 МИНУТИ) изнесува 50 v.s 80 (Табела 43 и График 31). Во групата на ЗДРАВИ во НУЛТА ВРЕМЕ, просечната вредност на дијастолниот притисок ПРЕД ТЕСТ, по 1 МИНУТА, и по 5 МИНУТИ, при 6MWT изнесува консеквентно  $58,2\pm 7,4$  v.s.  $61,7\pm 6,9$  v.s.  $58,2\pm 7,1$ . Минималната односно максималната вредност ПРЕД ТЕСТ изнесувала 45 v.s 80; при 1 МИНУТА изнесува 50 v.s 80; и после 5 МИНУТИ изнесува 45 v.s 80. Во двете групи, просекот на дијастолниот притисок бил највисок по 1 МИНУТА следено со вредноста по 5

МИНУТИ. И во групата со ДМД и во групата на ЗДРАВИ пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот дијастолен притисок при трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ за консеквентно (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=21,5  $p=0,00002$ ) v.s. Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=17,072  $p=0,0002$ ).

**График 31. ДМД и ЗДРАВИ – дијастолен притисок во три мерења во НУЛТА ВРЕМЕ**



Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот дијастолен притисок во трите мерења. Анализирани се разликите во просечниот дијастолен притисок во три комбинации и тоа (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 44). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

**Табела 44. Wilcoxon signed rank test на дијастолен притисок во ДМД и ЗДРАВИ во три временски комбинации – НУЛТА ВРЕМЕ**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути/ 1 минута
<b>Дијастолен притисок – ДМД</b>			
Z	(3,541)	(1,778)	(2,795)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0003*	0,075	0,005*
<b>Дијастолен притисок – ЗДРАВИ</b>			
Z	(3,201)	(0,000)	(3,154)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	1,000	0,001*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,017$

Изведувањето на 6MWT тестот сигнификантно го зголемува дијастолниот притисок во двете групи (Табела 44). Интергрупната споредба поединечно во секоја од двете групи, за  $p > 0,017$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика во просечните вредности на дијастолниот притисок кај 5 минути / пред тест (Табела 44). Во ДМД групата, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика при интергрупната споредба со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) - 1 минута / пред тест  $Z=3,541$   $p=0,0003$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=2,795$   $p=0,005$  во прилог на 1 МИНУТА. Во групата на ЗДРАВИ, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) - 1 минута / пред тест  $Z=3,201$   $p=0,001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=3,154$   $p=0,001$  во прилог на 1 МИНУТА.

#### **7.5.5. Анализа на дијастолен притисок - ДМД и ЗДРАВИ – ЕДНА ГОДИНА**

При изведувањето на 6MWT тест по ЕДНА ГОДИНА, анализата на дистрибуцијата на висината на дијастолниот притисок, во двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите. Анализата за систолниот притисок кај ДМД изнесува консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8804$ ,  $p=0,00291$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9402$   $p=0,0911$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,4594$   $p=0,0001$ . Анализата на висината на дијастолниот притисок кај ЗДРАВИ укажа на: Shapiro-Wilk  $W=0,8567$ ,  $p=0,0009$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9262$   $p=0,0397$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,8871$ ,  $p=0,0041$ . Согласно неправилната дистрибуција, во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

Во ДМД групата по ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на дијастолниот притисок ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $59,2 \pm 7,1$  v.s  $64,3 \pm 7,0$  v.s  $62,0 \pm 6,8$ . Минималната односно максималната вредност во оваа група изнесува ПРЕД ТЕСТ 50 v.s 80; по 1 МИНУТА изнесува 50 v.s 80; после 5 МИНУТИ изнесува 50 v.s 75 (Табела 45 и График 32). Кај ЗДРАВИТЕ испитаници по ЕДНА ГОДИНА, просечната вредност на дијастолниот притисок во минута ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ при 6MWT изнесува консеквентно  $59,7 \pm 5,9$  v.s  $64,7 \pm 7,5$  v.s  $60,0 \pm 8,1$ . Минималната односно максималната вредност во оваа група изнесува ПРЕД ТЕСТ 50 v.s 80; по 1 МИНУТА изнесува 50 v.s 85; после 5 МИНУТИ 50 v.s 80.

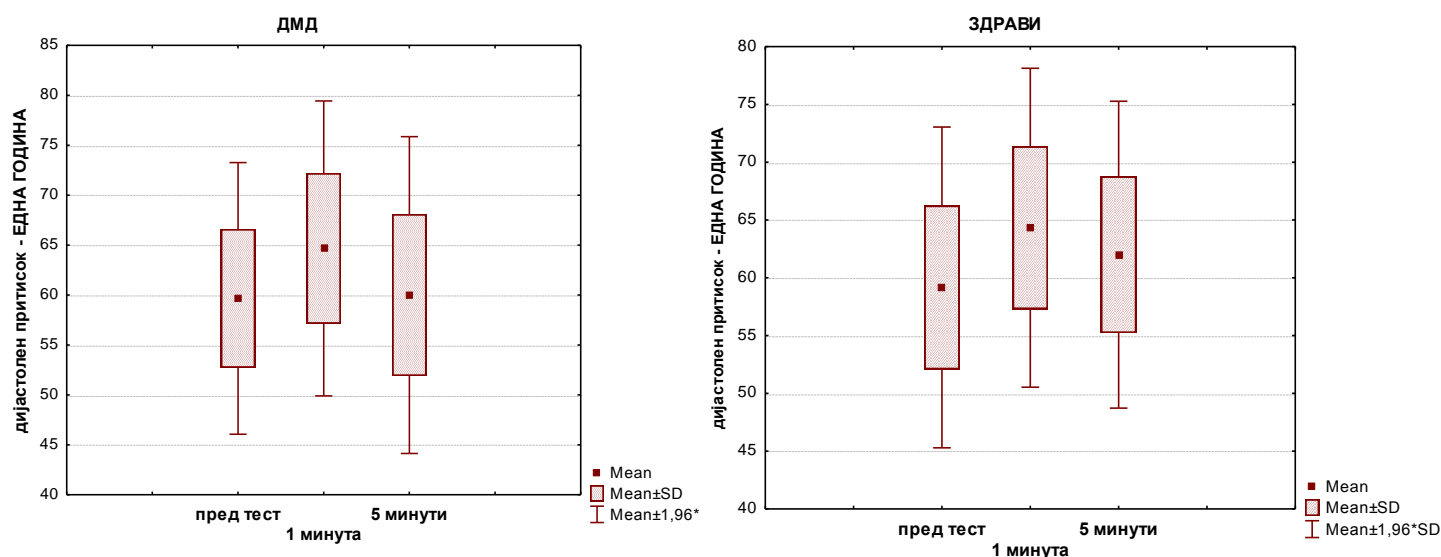
Табела 45. ДМД и ЗДРАВИ - дијастолен притисок во три мерења по ЕДНА ГОДИНА

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	p
<b>Систолен притисок - ДМД</b>						Friedman ANOVA test: N=30 Chi-Square (2)=26,225 p=0,00001*
пред тест	30	59,17	7,08	50	80	
1 минута	30	64,33	7,04	50	80	
5 минути	30	62,00	6,77	50	75	
<b>Систолен притисок – ЗДРАВИ</b>						Friedman ANOVA test: N=30 Chi-Square (2)=24,871 p=0,00001*
пред тест	30	59,67	6,94	50	80	
1 минута	30	64,67	7,53	50	85	
5 минути	30	60,00	8,09	50	80	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во двете групи, просекот на дијастолниот притисок бил највисок по 1 МИНУТА следено со по 5 МИНУТИ. И во групата со ДМД и во групата на ЗДРАВИ пациенти, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечниот систолен притисок при трите мерења по ЕДНА ГОДИНА за консеквентно (Fridman test: N=30 Chi-Square (2)=26,225  $p=0,00001$ ) v.s. Fridman test: N=30 Chi-Square (2)=24,871  $p=0,00001$ ) (Табела 46).

График 32. ДМД и ЗДРАВИ - дијастолен притисок во три мерења по ЕДНА ГОДИНА





Аплицирана е Post Hoc Test анализа за согледување на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу просечниот дијастолниот притисок во трите мерења по ЕДНА ГОДИНА. Анализирани се разликите во просечниот дијастолен притисок во три комбинации и тоа (пред тест/ 1 минута; пред тест/ 5 минути и 1 минута/ 5 минути преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 47). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,017$ .

**Табела 47. Wilcoxon signed rank test на дијастолен притисок во ДМД и ЗДРАВИ во три временски комбинации – ЕДНА ГОДИНА**

Wilcoxon Signed Ranks Test	1 минута / пред тест	5 минути / пред тест	5 минути/ 1 минута
<b>Дијастолен притисок – ДМД</b>			
Z	(3,919)	(2,414)	(2,667)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,016*	0,008*
<b>Дијастолен притисок – ЗДРАВИ</b>			
Z	(4,107)	(0,282)	(3,346)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000*	0,777	0,000*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,017$

Изведувањето на 6MWT тестот по ЕДНА ГОДИНА, сигнификантно го зголемува дијастолниот притисок во двете групи (Табела 47). Интергрупната споредба поединечно во секоја од двете групи, за  $p > 0,017$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика во просечните вредности на дијастолниот притисок кај 5 минути / пред тест само во групата на ЗДРАВИ. Во ДМД групата, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика при интергрупната споредба со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) - 1 минута / пред тест  $Z=3,919$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; в) пред тест / 5 МИНУТИ  $Z=2,414$   $p=0,016$  во прилог на 5 МИНУТИ и в) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=2,667$   $p=0,008$  во прилог на 1 МИНУТА. Во групата на ЗДРАВИ, за  $p < 0,017$ , сигнификантна разлика со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) 1 минута / пред тест  $Z=4,107$   $p=0,0001$ -во прилог на 1 МИНУТА; и б) 5 МИНУТИ / 1 МИНУТА  $Z=3,346$   $p=0,0001$  во прилог на 1 МИНУТА.

### 7.5.6. Споредба на ДМД и ЗДРАВИ по дијастолен притисок во НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА

Во рамките на истражувањето направена е споредба на разликата во просечниот дијастолен притисок помеѓу пациентите од групите со ДМД и во групата ЗДРАВИ и тоа поединечно, за секое од трите мерења при 6MWT (пред тест, 1 минута и 5 минути) во НУЛТА и по ЕДНА ГОДИНА.

**Табела 48. Споредба на ДМД и ЗДРАВИ по дијастолен притисок во три времиња – НУЛТА и по ЕДНА ГОДИНА**

Mann-Whitney U Test	пред тест	1 минута	5 минути
<b>Дијастолен притисок – ДМД/ЗДРАВИ – НУЛТА</b>			
Z	0,407	0,902	1,382
Asymp. Sig. (2-tailed)	(0,684)	(0,367)	(0,167)
<b>Дијастолен притисок – ДМД/ЗДРАВИ – по ЕДНА ГОДИНА</b>			
Z	-0,333	-0,1999	1,412
Asymp. Sig. (2-tailed)	(0,739)	(0,841)	(0,158)

а. Групна варијабла: ДМД / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

При имплементацијата на 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ и по ЕДНА ГОДИНА, поединечната меѓугрупна споредба за ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА и 5 МИНУТИ, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) во однос на просечната вредност на дијастолниот притисок (Табела 48).

## ПОМИНАТА ДИСТАНЦА ПРИ 6MWT

Кај испитаниците од групата ДМД и контролната група на ЗДРАВИ, при аплицирање на 6MWT тест, мерена е дистанцата во метри која испитаниците ја поминале во предвиденото време од 6 минути одејќи со вообичаена брзина и подвижност по обележан коридор долг 25 метри. И вреднувањето на 6MWT тест е направено во четири времиња и тоа: а) НУЛТА; б) ЕДНА ГОДИНА; в) ДВЕ ГОДИНИ и г) ТРИ ГОДИНИ.

### 7.6.1. Анализа на 6MWT во четири времиња – групи ДМД и ЗДРАВИ

Во рамките на 6MWT тест, направена е анализа на дистрибуцијата на поминатата дистанца во метри и тоа: а) во ДМД групата при мерењата во четири времиња и б) кај ЗДРАВИ во две времиња (Табела 49). Анализата укажа на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9561$ ,  $p=0,2459$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9645$   $p=0,4027$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9614$ ,  $p=0,3361$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9546$ ,  $p=0,2245$  поради што во понатамошната анализа се применети параметарски тестови. Во НУЛТА ВРЕМЕ и ЕДНА ГОДИНА во групата на ЗДРАВИ добиени се Shapiro-Wilk  $W=0,9186$   $p=0,0246$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,8984$ ,  $p=0,0077$  анализирани со непараметарски тестови.

Табела 49. Анализа на ДМД и ЗДРАВИ - 6MWT во четири мерења

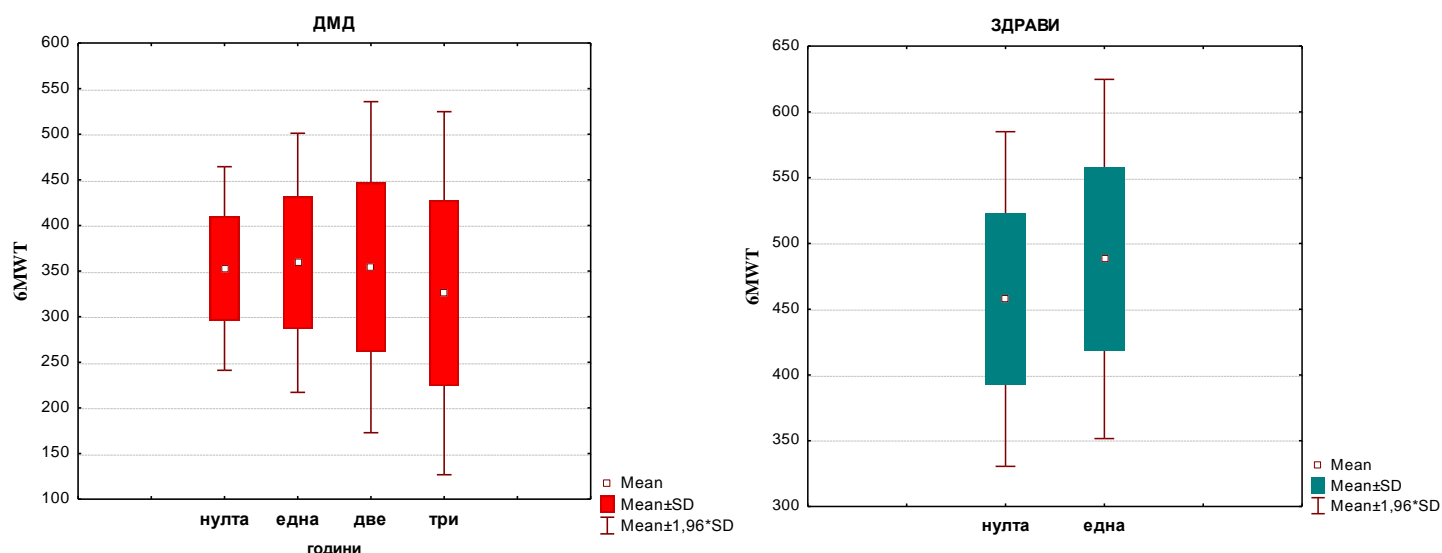
Време на мерење	Број (N)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	p
<b>ДМД</b>						
нулта	30	255	525	352,83	56,92	Repeated measures ANOVA <sup>+</sup> : $F(1,271, 36,865) = 9,213$ , $p < 0.002^*$
1 година	30	232	550	359,07	72,45	
2 години	30	202	530	354,30	92,57	
3 години	30	165	510	325,77	101,53	
<b>ЗДРАВИ</b>						
нулта	30	365	620	457,73	64,91	Wilcoxon matched pairs Test: $Z=4,361$ $p<0,00001^*$
1 година	30	390	680	488,20	69,67	

<sup>+</sup> with a Greenhouse-Geisser correction

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во групата со ДМД, просечната помината дистанца при 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $352,8 \pm 56,9$  а по ЕДНА ГОДИНА таа слабо расте до просечна вредност од  $359,1 \pm 72,4$ . Во наредните мерења по ДВЕ односно ТРИ ГОДИНИ помината дистанца, во оваа група опаѓа и изнесува консеквентно  $354,3 \pm 92,6$  v.s  $325,7 \pm 101,5$ . Минималната односно максималната вредност во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува 255 v.s 525, по ЕДНА ГОДИНА изнесува 232 v.s 550; после 2 ГОДИНИ изнесува 202 v.s 530 и после 3 ГОДИНИ изнесува 165 v.s 510. Во групата на ЗДРАВИ, просечната помината дистанца при 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $457,7 \pm 64,9$  а по ЕДНА ГОДИНА расте до просечна вредност од  $488,2 \pm 69,7$  (Табела 49 и График 33).

**График 33. Анализа на групи ДМД и ЗДРАВИ - 6MWT во четири мерења**



Во групата ЗДРАВИ, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика во просекот на 6MWT помеѓу НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА во прилог на поголем просек по ЕДНА ГОДИНА (Wilcoxon matched pairs Test:  $Z=4,361$   $p < 0,00001$ ) (Табела 49).

Во групата ДМД, согласно Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просекот на 6MWT во четирите мерења [ $F(1,271, 36,865) = 9,231, P < 0.002$ ] (Табела 49). Со цел да се утврди на што се должи сигнификантноста аплициран е Post Hoc Test за анализа на разликите на 6MWT во четирите мерења. Анализата укажа на сигнификантно просечно намалување на 6MWT за 33,3 (95% CI, 55,2-11,4) метри во 3 ГОДИНА во однос на 1

ГОДИНА ( $p=0,0001$ ) и сигнификантно просечно намалување на 6MWT за 28,5 (95% CI, 38,9-18,2) метри во 3 ГОДИНА во однос на 2 ГОДИНА ( $p=0,0001$ ) (Табела 50).

**Табела 50. Post Hoc Test на 6MWT во ДМД група во четири времиња**

време на мерење	време	Mean Difference	Std. Error	P**	95% Confidence Interval for Difference *	
					Lower Bound	Upper Bound
нулта	1 година	(6,233)	4,165	,872	(18,027)	5,561
	2 години	(1,467)	8,484	1,000	(25,489)	22,556
	3 години	27,067	10,224	0,078	(1,884)	56,018
1 година	нулта	6,233	4,165	,872	(5,561)	18,027
	2 години	4,767	5,304	1,000	(10,252)	19,785
	3 години	33,300*	7,735	0,001*	11,397	55,203
2 години	нулта	1,467	8,484	1,000	(22,556)	25,489
	1 година	(4,767)	5,304	1,000	(19,785)	10,252
	3 години	28,533*	3,654	0,000*	18,187	38,880
3 години	нулта	(27,067)	10,224	0,078	(56,018)	1,884
	1 година	(33,300)*	7,735	0,001*	(55,203)	(11,397)
	2 години	(28,533)*	3,654	0,000*	(38,880)	(18,187)

\* сигнификантно за  $p<0,05$

\*\* Прилагодено за мултипла споредба: Bonferroni

Направена е меѓугрупна споредба на разликата во просекот на 6MWT помеѓу пациентите од групите со ДМД и групата ЗДРАВИ и тоа поединечно, во НУЛТА и по 1 ГОДИНА (Табела 51).

**Табела 51. Споредба на 6MWT кај ДМД и ЗДРАВИ во две времиња**

Mann-Whitney U Test	НУЛТА	1 ГОДИНА
Z	(5,494)	(5,634)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000*	0,000*

а. Групна варијабла: ДМД / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p<0,05$

При имплементацијата на 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ и по 1 ГОДИНА, поединечната меѓугрупна споредба, за  $p<0,05$ , укажа на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и ЗДРАВИ) и тоа за: а) НУЛТА ВРЕМЕ - Mann-Whitney U Test:

Z=5,494 p=0,0001 и б) 1 ГОДИНА - Mann-Whitney U Test: Z=5,634 p=0,0001. И при двете мерења, сигнификантноста е во прилог на повисоки вредност на бМWT во групата на ЗДРАВИ (Табела 51).

### 7.6.2. Споредба на базичниот бМWT со Geiger бМWT предвидувачки модел во две времиња кај ДМД и ЗДРАВИ

Во рамките на истражувањето направена е споредба на вредности од базичниот бМWT кај испитаниците со ДМД и ЗДРАВИ, со оние добиени од Geiger бМWT предвидувачки модел и тоа во две мерења (НУЛТА и 1 ГОДИНА). Во НУЛТА ВРЕМЕ, просечните вредности на базичниот бМWT и оние на Geiger бМWT, кај ДМД односно ЗДРАВИ изнесуваат консеквентно 352,8±56,9 (255-525) v.s 457,7±64,9 (365-620) и 457,7±64,9 (365-620) v.s 511,8±49,6 (504,6-657,2) (Табела 52).

Табела 52. Споредба на бМWT со Geiger бМWT во две мерења кај ДМД и ЗДРАВИ

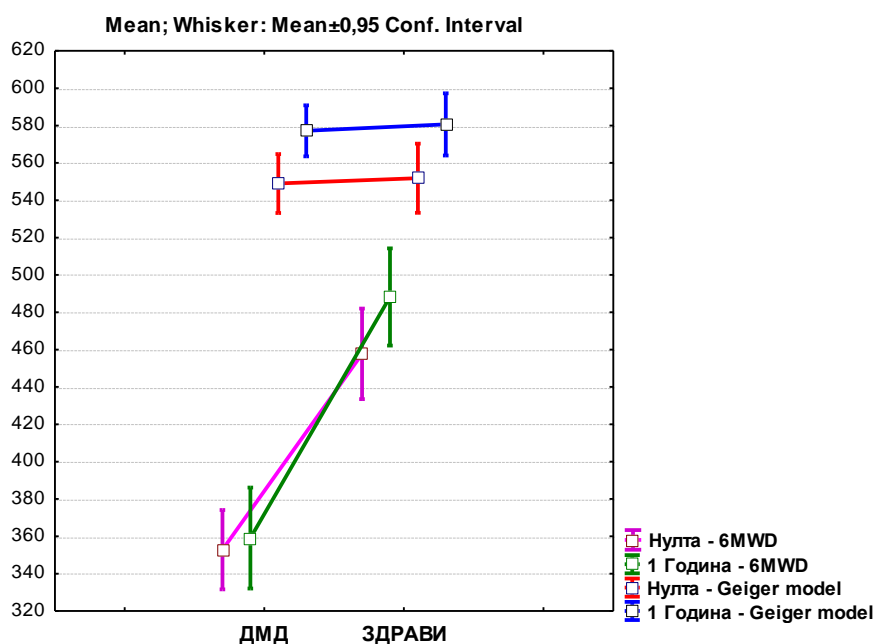
Време на мерење	Група	Број (N)	бМWT			предвидувачки Geiger бМWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max	Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	ДМД	30	352,83	56,92	255-525	548,95	42,25	508,6-633,4
	ЗДРАВИ	30	457,73	64,91	365-620	511,80	49,60	504,6-657,2
1 години	ДМД	30	359,07	72,45	232-550	577,18	36,56	540,1-648,6
	ЗДРАВИ	30	488,20	69,67	390-680	580,64	44,56	537,4-673,8

\* сигнификантно за p<0,05

И во двете групи, во НУЛТА ВРЕМЕ, тестот на разликата во просечните вредности на бМWT и Geiger бМWT, укажа на сигнификантност кај ДМД (Mean difference test: p=0,00001) и кај ЗДРАВИ (Mean difference test: p=0,0006) во прилог на повисоки вредности кај предвидувачкиот Geiger бМWT (Табела 52). По 1 ГОДИНА, тестот на разликата во просечните вредности на бМWT и Geiger бМWT, укажа на сигнификантност кај ДМД (Mean difference test: p=0,00001) и кај ЗДРАВИ (Mean difference test: p=0,00001) во прилог на повисоки вредности кај предвидувачкиот Geiger бМWT. Резултатите од меѓугрупната споредба на просечните вредности на бМWT кај ДМД и ЗДРАВИ во НУЛТА и 1 ГОДИНА се дадени погоре во поглавјето 7.6.1. Споредбата на просечните вредности на Geiger бМWT помеѓу: а) НУЛТА/1 ГОДИНА

кај ДМД укажа на сигнификантна разлика (Mean difference test:  $p=0,0208$ ) во прилог на повисоки вредности по 1 ГОДИНА и б) НУЛТА/1 ГОДИНА кај ЗДРАВИ укажа на сигнификантна разлика ( $p=0,00001$ ) во прилог на повисоки вредности по 1 ГОДИНА (Табела 52 и График 34).

**График 34. Споредба на базичниот 6MWT со Geiger 6MWT во две мерења кај ДМД и ЗДРАВИ**



Согласно Табела 53, НУЛТА ВРЕМЕ, во групата ДМД просекот (стандардната девијација)%-на предвидениот 6MWT скор изнесува 65,02 (13,3)% а во групата ЗДРАВИ изнесува 82,7 (5,6%). По ЕДНА ГОДИНА кај ДМД просекот (стандардната девијација)%-на предвидениот Geiger 6MWT скор изнесува 62,9 (14,9)% а кај ЗДРАВИ тој изнесува 83,8 (6,7%). Анализата укажува дека за период од една година, кај пациентите: а) со ДМД просекот (стандардната девијација) се намалува во %-предвиден Geiger 6MWT скор за 2,1 (3,1)% споредено со б) кај ЗДРАВИ каде просекот (стандардната девијација) се зголемува во %-предвиден Geiger 6MWT скор за 1,1 (3,3)%.

**Табела 53. Процент предвидувачки Geiger 6MWT во две мерења кај ДМД и ЗДРАВИ**

Време на мерење	Група	Број (N)	% предвидувачки Geiger 6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	ДМД	30	65,02	13,30	41,4-95,1
	ЗДРАВИ	30	82,68	5,61	71,4-94,3
1 години	ДМД	30	62,93	14,98	37,3-95,1
	ЗДРАВИ	30	83,80	6,74	71,9-104,1

**7.6.3. Споредба на базичниот 6MWT со Geiger 6MWT предвидувачки модел во две времиња – по возрастни групи кај ДМД**

Во рамките на анализата на 6MWT тест направена е поделба на пациентите со ДМД на две возрастни групи и тоа: а) <7 години и  $\geq 7$  години. Направена е споредба на вредности од базичниот 6MWT со оние добиени од Geiger 6MWT предвидувачки модел во две мерења (НУЛТА и 1 ГОДИНА). Во НУЛТА ВРЕМЕ, просечните вредности на базичниот 6MWT и оние на Geiger 6MWT, во групите <7 години и  $\geq 7$  години изнесуваат консеквентно 377,6 $\pm$ 49,9 (298-525) v.s 520,3 $\pm$ 13,1 (508,6-549,3) и 310,09 $\pm$ 41,7 (255-375) v.s 598,5 $\pm$ 24,8 (556,9-633,4) (Табела 54).

**Табела 54. Споредба на 6MWT и Geiger 6MWT во две мерења кај ДМД по возрастни групи**

Време на мерење	Возрасна група	Број (N)	6MWT			предвидувачки Geiger 6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	Опсег min-max	Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<7 години	19	377,58	49,92	298-525	520,29	13,02	508,6-549,3
	$\geq 7$ години	11	310,09	41,69	255-375	598,46	24,83	556,9-633,4
1 години	<7 години	14	393,64	41,04	325-460	546,11	3,312	540,3-551,9
	$\geq 7$ години	16	328,81	81,22	232-550	604,37	29,74	555,6-648,7

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во НУЛТА ВРЕМЕ, тестот на разликата во просечните вредности на 6MWT и Geiger 6MWT, укажа на сигнификантност кај <7 години (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) и  $\geq 7$  години (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) во прилог на повисоки вредности кај Geiger 6MWT предвидувачкиот модел (Табела 54). За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна



разлика помеѓу двете возрастни групи (<7 години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на базичниот 6MWT (Mean difference test:  $p=0,0008$ ) и Geiger 6MWT (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) во прилог на значително повисоки вредности кај групата <7 години.

По 1 ГОДИНА, просечните вредности на базичниот 6MWT и оние на Geiger 6MWT, во групите <7 години и  $\geq 7$  години изнесуваат консеквентно  $393,6 \pm 41$  (325-460) v.s  $546,1 \pm 3,3$  (540,3-551,9) и  $328,8 \pm 81,2$  (232-550) v.s  $604,4 \pm 29,7$  (555,6-648,7) (Табела 54). И во двете возрастни групи, тестот на разликата во просечните вредности на 6MWT и Geiger 6MWT, укажа на сигнификантност и тоа кај <7 години (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) и  $\geq 7$  години (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) во прилог на повисоки вредности кај Geiger 6MWT. За  $p < 0,05$ , по 1 ГОДИНА, согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрастни групи (<7 години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на базичниот 6MWT (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) и Geiger 6MWT (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) во прилог на значително повисоки вредности кај групата <7 години (Табела 54 и График 35 и График 36).

**График 33. 6MWT и Geiger 6MWT по возрастна група во нулта време кај ДМД**

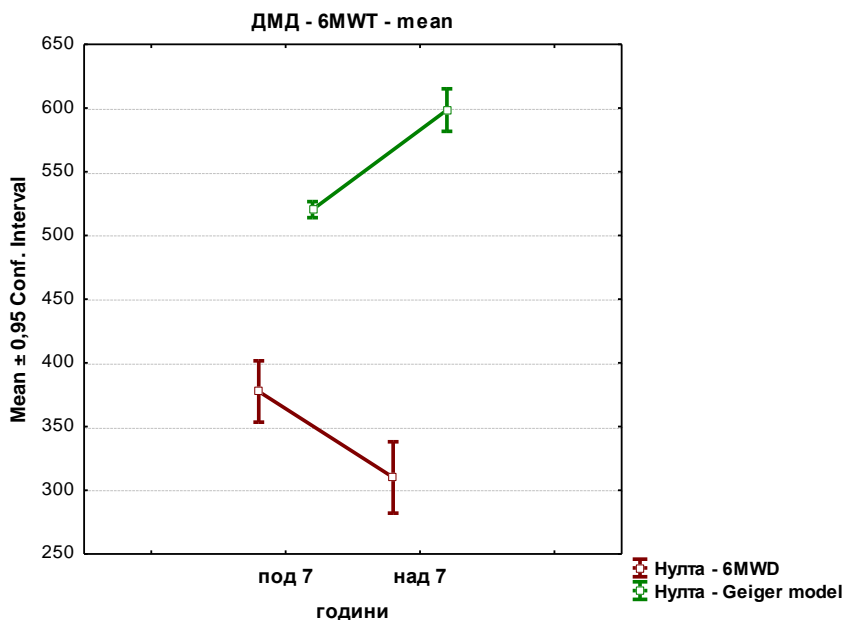
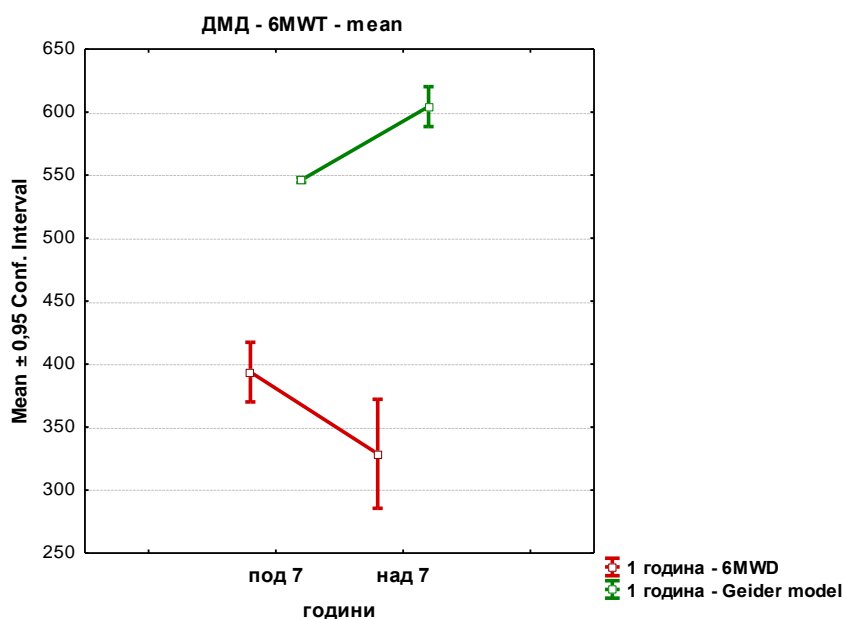


График 34. 6MWT и Geiger 6MWT по возрастна група по 1 година кај ДМД

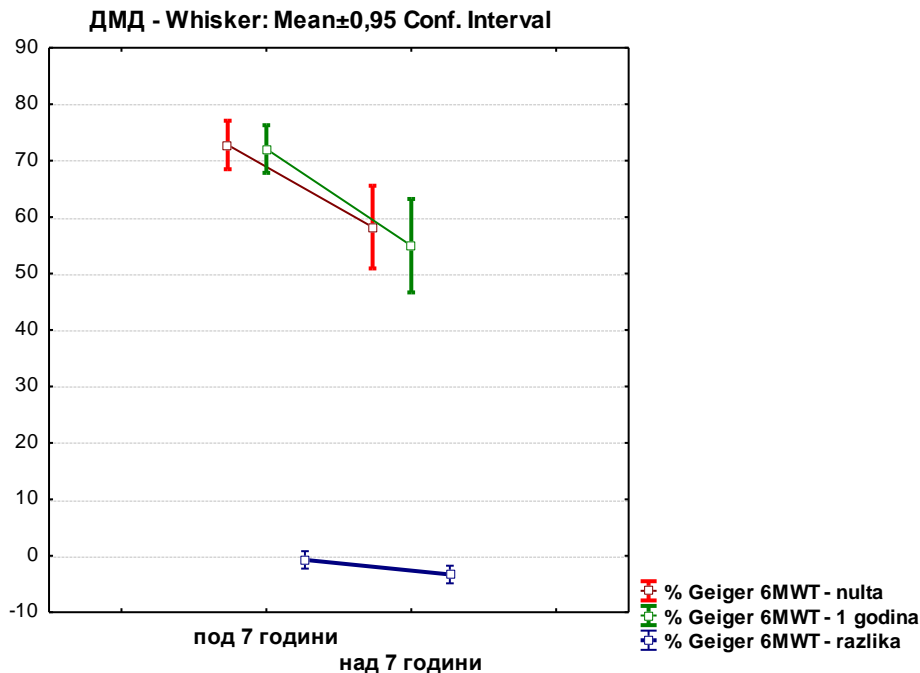


Табела 55. Процент Geiger 6MWT во две мерења по возрастни групи кај ДМД

Време на мерење	Возрасна група	Број (N)	% предвидувачки Geiger 6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<7 години	19	72,55	9,09	57,9-95,8
	≥ 7 години	11	52,03	8,40	41,4-67,3
1 години	<7 години	14	72,06	7,29	59,3-83,5
	≥ 7 години	16	54,94	15,55	37,3-95,1

Во НУЛТА ВРЕМЕ, во ДМД групата кај пациентите <7 години просекот (стандардната девијација)%-на предвидениот Geiger 6MWT скор изнесува 72,5 (9,1)% а во групата ≥ 7 години изнесува 52,0 (8,4%) (Табела 55). По ЕДНА ГОДИНА во групата <7 години просекот (стандардната девијација)%-на предвидениот Geiger 6MWT скор изнесува 72,1 (7,3)% а во групата ≥ 7 години тој изнесува 54,9 (15,5)%. Анализата укажува дека за период од една година кај пациентите <7 години просекот (стандардната девијација) се намалиле во %-на предвиден Geiger 6MWT за 0,7 (2,7)% а во групата ≥ 7 години просекот (стандардната девијација) се намалиле во %-на предвиден Geiger 6MWT за 3,3 (2,9)% (Табела 55 и График 37).

**График 37. Процент Geiger 6MWT во две мерења по возрастни групи кај ДМД**



#### **7.6.4. Споредба на базичниот 6MWT со Geiger 6MWT предвидувачки модел во две времиња – по генотип класификација кај ДМД**

Во рамките на истражувањето направена е поделба на пациентите со ДМД на три групи на најчести генотипски мутации и тоа: а) делеции; б) дупликации; и в) точкести мутации. Направена е споредба на вредности од базичниот 6MWT и Geiger 6MWT во две мерења (НУЛТА и 1 ГОДИНА). Во НУЛТА ВРЕМЕ, просечните вредности на базичниот 6MWT и оние на Geiger 6MWT, во трите групи изнесуваат консеквентно 348,7,6±47,3 (255-430) v.s 548,4±42,5 (508,6-624,2); 366,01±88,4 (255-525) v.s 556,4±49,0 (513,9-633,4) и 349,2±43,8 (287-420) v.s 541,9±39,5 (513,9-610,2) (Табела 56).

Во НУЛТА време, тестот на разликата во просечните вредности на 6MWT и оние на Geiger 6MWT во секоја од групите, укажа на сигнификантност кај консеквентно: а) делеции (Mean diference test: p=0,00001); б) дупликации (Mean diference test: p=0,0003) и точкести мутации (Mean diference test: p=0,00001). Во сите три анализи, сигнификантноста е во прилог на повисоки вредности кај Geiger 6MWT скор (Табела 56). Анализата на варијанса кај трите анализирани генотипови во нулта време, за p>0,05, укажа на отсуство на сигнификантна разлика меѓу просеците на базичниот

6MWT (One way ANOVA:  $F=0,231$ ,  $df=27$   $p=0,7949$ ) како и отсуство на сигнификантна разлика меѓу просеците на Geiger 6MWT (One way ANOVA:  $F=0,181$ ,  $df=27$   $p=0,8351$ ). Несигнификантно највисок 6MWT односно Geiger 6MWT имаат дупликациите.

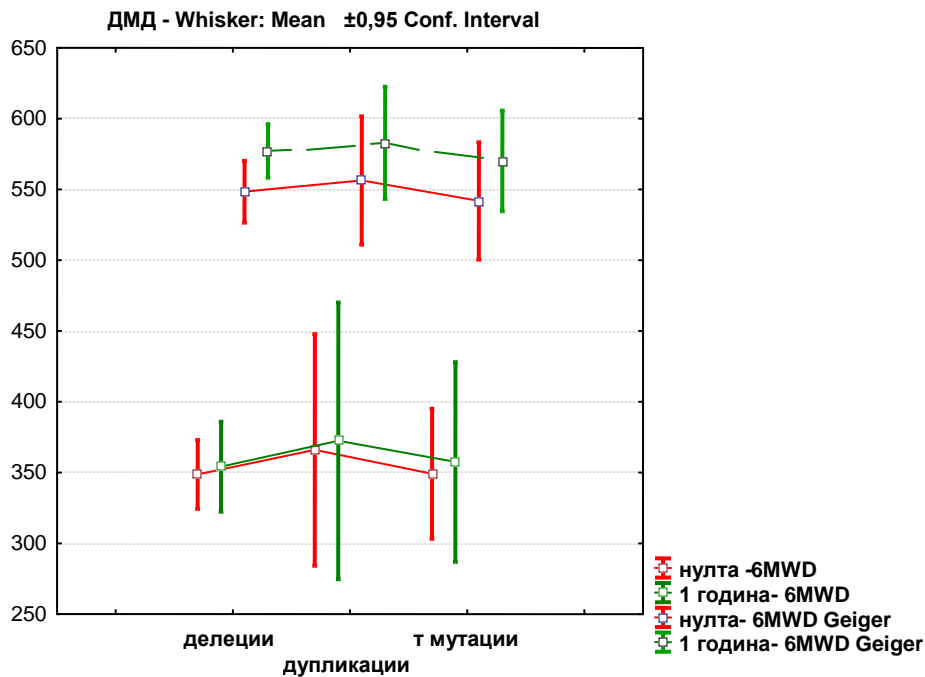
**Табела 56. Споредба на 6MWT и Geiger 6MWT во две мерења според генетски мутации кај ДМД**

Време на мерење	Генотип	Број (N)	6MWT			предвидувачки Geiger 6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max	Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
Нулта	делеции	17	348,71	47,37	255-430	548,39	42,49	508,6-624,2
	дупликации	7	366,01	88,42	255-525	556,36	49,03	513,9-633,4
	T -мутации	6	349,17	43,77	287-420	541,91	39,47	513,9-610,2
1 години	делеции	17	354,12	61,73	232-451	577,26	36,67	540,1-639,4
	дупликации	7	372,43	105,69	238-550	582,98	42,79	545,3-648,6
	T -мутации	6	357,50	67,16	250-460	570,21	33,85	545,3-628,1

\* сигнификантно за  $p<0,05$

По 1 ГОДИНА, тестот на разликата во просечните вредности на 6MWT и оние на Geiger 6MWT во секоја од групите, укажа на сигнификантност кај консеквентно: а) делеции (Mean difference test:  $p=0,00001$ ); б) дупликации (Mean difference test:  $p=0,0004$ ) и точкести мутации (Mean difference test:  $p=0,00001$ ). Во сите три анализи, сигнификантноста е во прилог на повисоки вредности кај Geiger 6MWT скор (Табела 56 и График 38). Анализата на варијанса на трите анализирани генотипови по 1 ГОДИНА, за  $p>0,05$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика меѓу просеците на базичниот 6MWT (One way ANOVA:  $F=0,151$ ,  $df=27$   $p=0,8608$ ) како и отсуство на сигнификантна разлика меѓу просеците на Geiger 6MWT (One way ANOVA:  $F=0,186$ ,  $df=27$   $p=0,8311$ ). Несигнификантно највисок 6MWT односно Geiger 6MWT имаат дупликациите.

**График 38. Споредба на 6MWT и Geiger 6MWT во две мерења според генетски мутации кај ДМД**



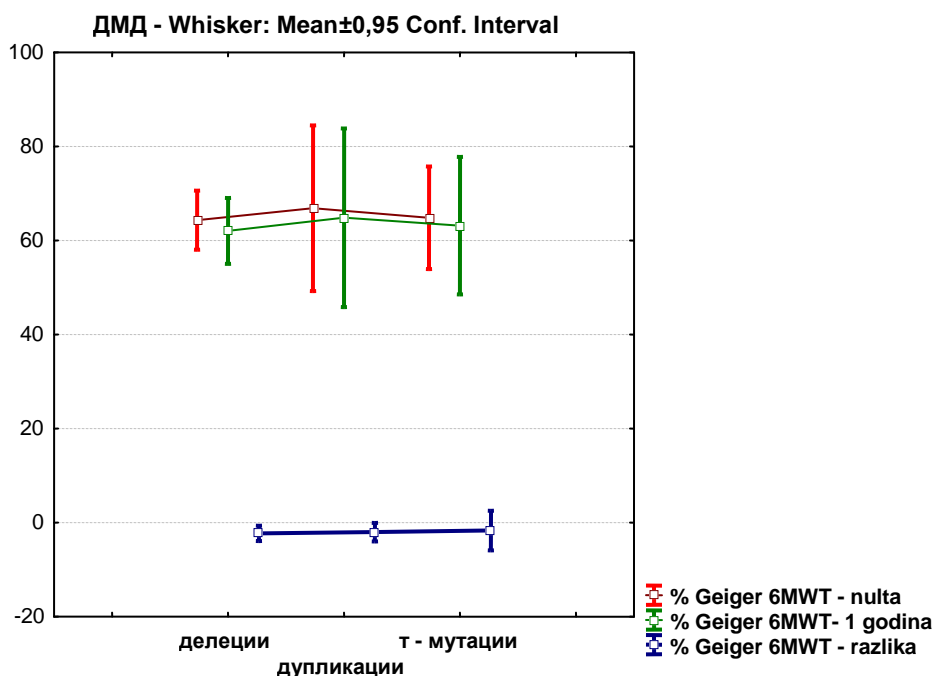
Во групата ДМД просекот (стандардната девијација)%-на предвидениот Geiger 6MWT скор (во НУЛТА и 1 ГОДИНА) изнесува консеквентно: а) кај делеции 64,3 (12,2)% v.s. 62,1 (13,6%); б) кај дупликации 66,9 (19,1%) v.s. 64,9 (20,5)% и в) кај точкести мутации 64,8 (10,4)% v.s. 64,9 (20,5)% (Табела 57 и График 37). Анализата укажува дека за период од една година кај пациентите со а) делеции - просекот (стандардната девијација) се намалиле во %-на предвиден Geiger 6MWT за 2,3 (3,2%); б) дупликации - просекот (стандардната девијација) се намалиле во %-на предвиден Geiger 6MWT за 2,0 (2,1)% и в) точкести мутации- просекот (стандардната девијација) се намалиле во %-на предвиден Geiger 6MWT за 1,7 (4,0)%.

Табела 57. Процент Geiger 6MWT во две мерења по генетски мутации кај ДМД

Време на мерење	Генотип	Број (N)	% предвидувачки Geiger 6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	делеции	17	64,33	12,19	42,5-83,9
	дупликации	7	66,88	19,05	41,4-95,8
	T -мутации	6	64,84	10,41	50,4-81,3
1 години	делеции	17	62,05	13,62	37,3-82,1
	дупликации	7	64,86	20,53	37,5-95,1
	T -мутации	6	63,17	13,93	42,0-83,5

Согласно анализата, несигнификантно најголемо намалување на просекот (стандардната девијација) %-на предвиден Geiger 6MWT има кај делециите, следено со дупликациите и точкестите мутации (Табела 57 и График 39).

График 39. Процент Geiger 6MWT во две мерења по генетски мутации кај ДМД



### 7.6.5. Корелација на базичниот бМWT со селектирани варијабли кај ДМД

Во рамките на истражувањето, кај испитаниците од ДМД групата, направена е анализа на поврзаноста на базичниот бМWT и селектирани варијабли како: 1) возраст; 2) висината; 3) тежината; 4) БМИ; 5) пулс; 6) систолен притисок; 7) дијастолен притисок; 8) број на респирации; и 9) генотип класификација.

Согласно Табела 58, анализата укажа на јака корелација помеѓу базичниот бМWT и возраста ( $R=-0,604$ ) следено со систолен притисок ( $R=-0,59$ ), БМИ ( $R=-0,57$ ), тежина ( $R=-0,53$ ), висина ( $R=-0,51$ ) и дијастолен притисок ( $R=-0,41$ ). Отсуство на корелација е согледано помеѓу бМWT и бројот на респирации и генотип класификација. Корелација на бМWT со секоја од анализираните варијабли е објаснета подолу во текстот.

**Табела 58. Корелација на базичниот бМWT со селектирани варијабли за цела ДМД и две возрастни групи**

Варијабли	ДМД цела група**	ДМД – возрастни групи***			
		< 7	≥ 7	z	p
возраст	-0,60*	0,14	-0,36	1,794	0,036*
висина	-0,51*	0,39*	-0,60*	3,828	0,001*
тежина	-0,53*	0,14	-0,56*	2,681	0,004*
БМИ	-0,57*	-0,11	-0,44*	1,253	0,105
пулс	0,29	-0,38*	0,28*	-2,382	0,009*
систолен притисок	-0,59*	-0,22*	-0,25*	0,11	0,456
дијастолен притисок	-0,41*	-0,07	-0,38*	1,143	0,127
број на респирации	0,19	-0,01	0,01	-0,069	0,472
генотип класификација	0,01	0,05	-0,15	0,697	0,243

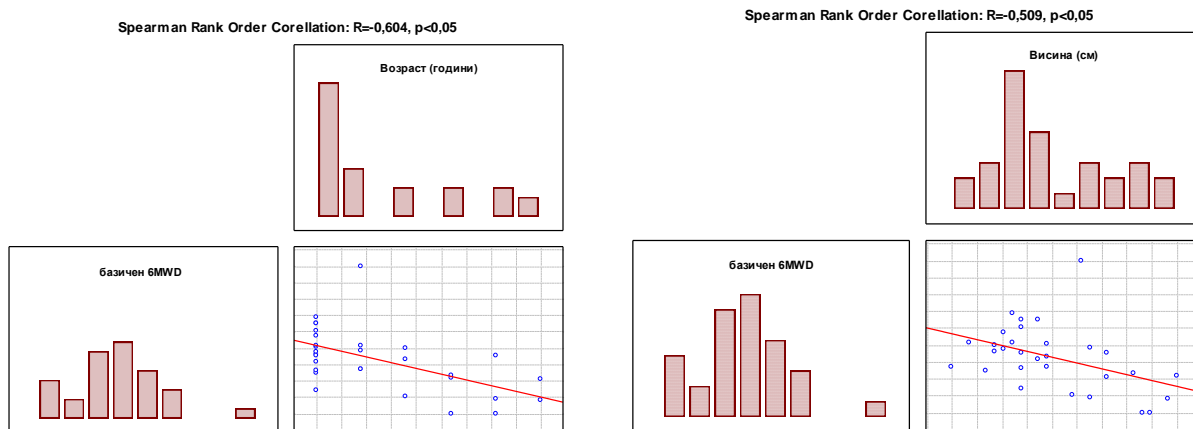
\*\* Spearman Rank Order Corellation/ \*\*\* Pearson corellation \* сигнификантно за  $p<0,05$

**ВОЗРАСТ** - Помеѓу базичниот бМWT и возраста на пациентите со ДМД, постои значајна јака линеарна негативна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=-0,604$ ,  $p<0,05$ ). Со зголемувањето на возраста сигнификантно се намалува базичниот бМWT (График 37).

**ВИСИНА** - Помеѓу базичниот бМWT и висината на пациентите во групата со ДМД, постои значајна јака линеарна негативна корелација (Spearman Rank Order Corellation:

$R=-0,509$ ,  $p<0,05$ ). Со зголемувањето на висината сигнификантно се намалува базичниот бМВт (График 40).

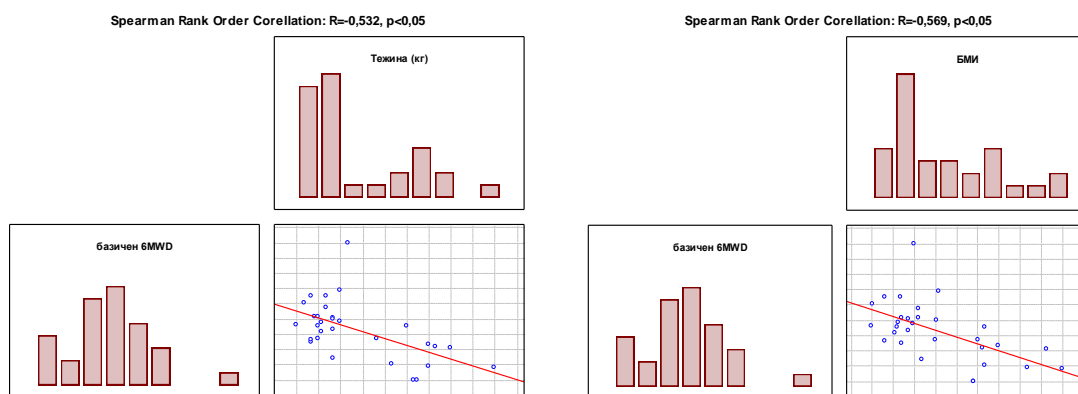
**График 40. Непараметарска корелација на базичниот бМВт со возраст и висина кај ДМД**



ТЕЖИНА - Анализата на меѓусебната зависност помеѓу базичниот бМВт и тежината на пациентите со ДМД, укажа на постоење на значајна јака линеарна негативна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=-0,532$ ,  $p<0,05$ ). Со зголемувањето на тежината сигнификантно се намалува базичниот бМВт (График 41).

БМИ - Анализата на меѓусебната зависност помеѓу базичниот бМВт и БМИ на пациентите со ДМД, укажа на постоење на значајна јака линеарна негативна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=-0,569$ ,  $p<0,05$ ). Со зголемувањето на БМИ сигнификантно се намалува базичниот бМВт (График 41).

**График 41. Непараметарска корелација на базичниот бМВт со тежина и БМИ кај ДМД**

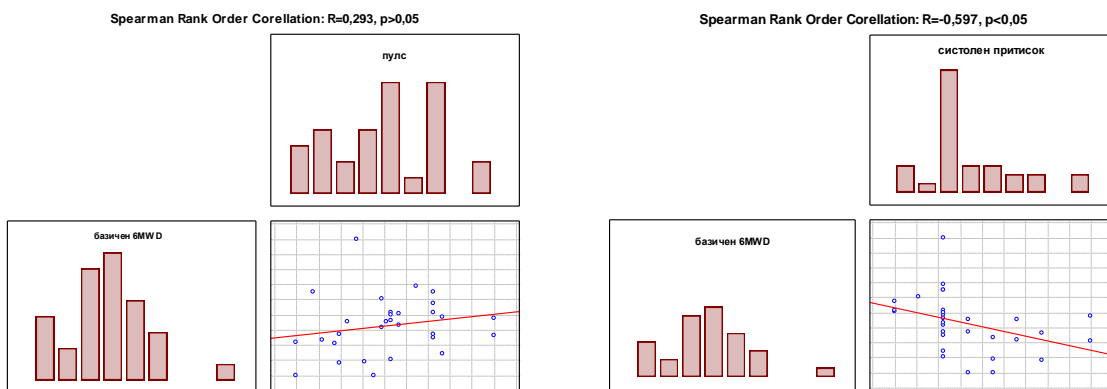




ПУЛС - Понеѓу базичниот бМВТ и пулсот на пациентите со ДМД, постои на незначајна линеарна позитивна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=0,293$ ,  $p>0,05$ ). Со зголемувањето на пулсот несигнификантно се зголемува базичниот бМВТ (График 42).

СИСТОЛЕН ПРИТИСОК - Анализата на меѓусебната зависност помеѓу базичниот бМВТ и систолниот притисок на пациентите со ДМД, укажа на постоење на значајна јака линеарна негативна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=-0,597$ ,  $p<0,05$ ). Со зголемувањето на систолниот протисок сигнификантно се намалува базичниот бМВТ (График 42).

**График 42. Непараметарска корелација на базичниот бМВТ со пулс и систолен притисок кај ДМД**

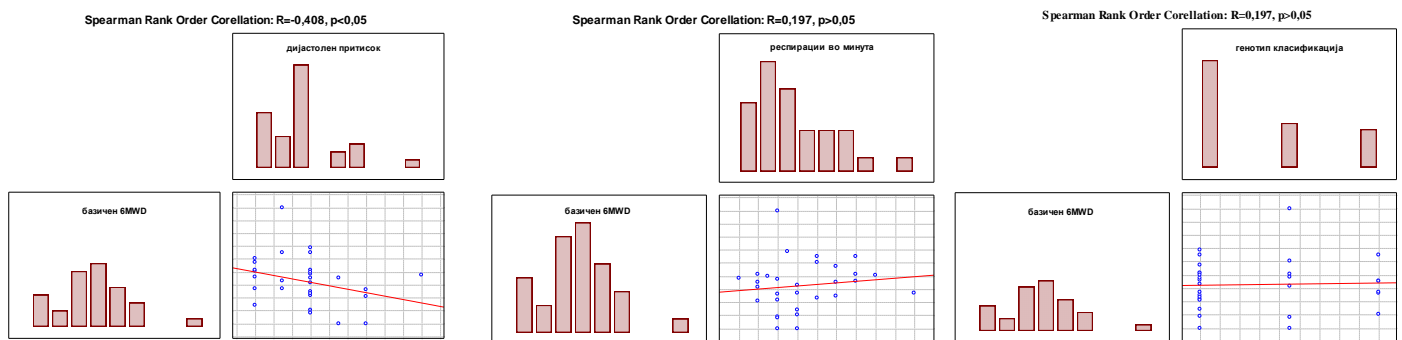


ДИЈАСТОЛЕН ПРИТИСОК - Понеѓу базичниот бМВТ и дијастолниот притисок на пациентите со ДМД, постои значајна јака линеарна негативна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=-0,408$ ,  $p<0,05$ ). Со зголемувањето на дијастолниот протисок сигнификантно се намалува базичниот бМВТ (График 43).

БРОЈ НА РЕСПИРАЦИИ - Анализата на меѓусебната зависност помеѓу базичниот бМВТ и бројот на респирации на пациентите со ДМД, укажа на постоење на незначајна линеарна позитивна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=0,197$ ,  $p>0,05$ ). Со зголемувањето на бројот на респирации несигнификантно се зголемува базичниот бМВТ (График 43).

ГЕНОТИП КЛАСИФИКАЦИЈА - Анализата на меѓусебната зависност помеѓу базичниот бМWT и генотип класификацијата на пациентите со ДМД, укажа на постоење на незначајна линеарна позитивна корелација (Spearman Rank Order Corellation:  $R=0,011$ ,  $p>0,05$ ) (График 43).

**График 43. Непараметарска корелација на базичниот бМWT со дијастолен притисок, број на респирации и генотип класификација кај ДМД**



#### 7.6.5.1. Корелација на базичниот бМWT со селектирани варијабли кај ДМД по возрастни групи под и над 7 години

Анализата укажа дека (Табела 58), во групата на ДМД со пациенти <7 години утврдена е умерена и слаба корелација помеѓу бМWT и висината (Pearson  $r=0,39$ ), пулсот (Pearson  $r=0,38$ ) и систолниот притисок (Pearson  $r=-0,22$ ). Во групата  $\geq 7$  години согледана е јака корелација помеѓу бМWT и висината (Pearson  $r=-0,60$ ), тежината 60 (Pearson  $r=-0,56$ ); БМИ (Pearson  $r=-0,57$  и систолниот притисок; и умерена корелација со дијастолен притисок (Pearson  $r=-0,56$ ). Сигнификантна разлика ( $p<0,05$ ) меѓу вредноста на корелациите помеѓу двете возрастни групи, е утврдена меѓу бМWT и возраста ( $p=0,036$ ) во прилог на  $\geq 7$  години, висината ( $p=0,001$ ) во прилог на  $\geq 7$  години; тежината ( $p=0,004$ ) во прилог на  $\geq 7$  години, и пулсот ( $p=0,009$ ) во прилог на < 7 години.

### 7.6.6. Промени на 6MWT по 36 месеци

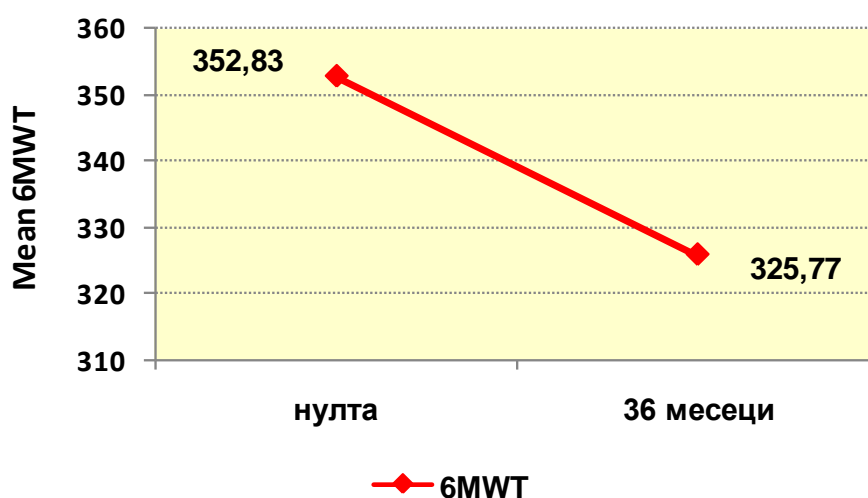
Во рамките на анализата на групата на пациенти со ДМД, следени се промените на вредностите од 6MWT во две мерења (НУЛТА и 36 месеци) (Табела 59 и Грфаик 41).

Табела 59. Промени на 6MWT по 36 месеци кај ДМД

Време на мерење	Број (N)	6MWT		
		Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	30	352,83	56,92	255-525
36 месеци	30	325,77	101,53	165-510

Во групата со ДМД, просечната помината дистанца при 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $352,8 \pm 56,9$  (255-525) а по 3 ГОДИНИ (36 месеци) изнесува  $325,7 \pm 101,5$  (165-510) (Табела 59 и Гафик 44). Согледано е опаѓање на 6MWT просечните вредности помеѓу НУЛТА и 36 месеци. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на 6MWT во двете мерења (Mean diference test:  $p = 0,2080$ ).

График 44. Промени на просечни вредности на 6MWT по 36 месеци кај ДМД



### 7.6.7. Промени на 6MWT во четири мерења по возрасни групи

Во рамките на анализата на промените на вредностите кај 6MWT тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД на две возрасни групи и тоа: а) <7 години и  $\geq 7$  години. Споредбата е правена во четири времиња на мерење (НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ) (Табела 60 и График 45).

Табела 60. Промени на 6MWT во четири мерења кај ДМД по возрасни групи

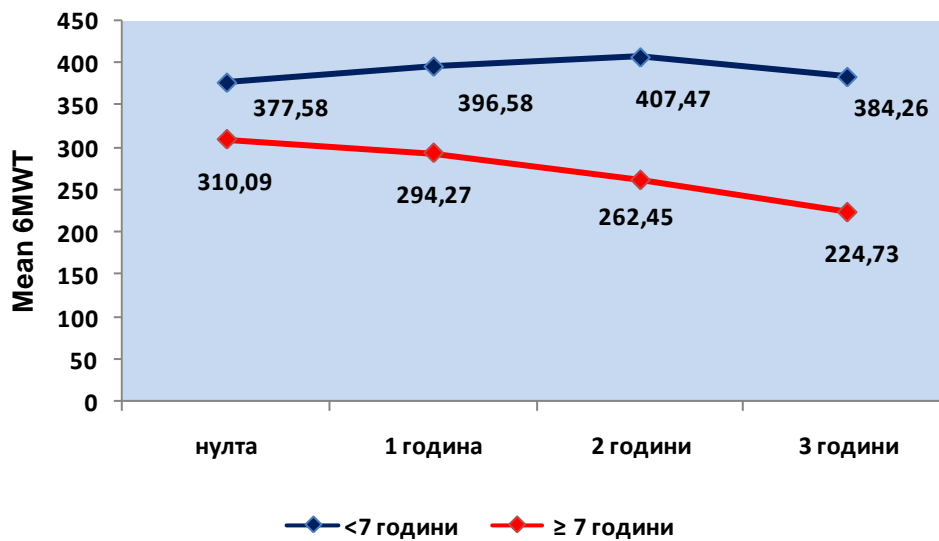
Време на мерење	Возрасна група	Број (N)	6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<7 години	19	377,58	49,92	298-525
	$\geq 7$ години	11	310,09	41,69	255-375
1 година	<7 години	19	396,58	52,79	325-550
	$\geq 7$ години	11	294,27	53,99	232-392
2 години	<7 години	19	407,47	60,33	320-530
	$\geq 7$ години	11	262,45	60,39	202-375
3 години	<7 години	19	384,26	68,87	288-510
	$\geq 7$ години	11	224,73	60,22	165-327

Во четирите времиња на мерење кај пациентите со ДМД, просечните вредности на базичниот 6MWT во групите <7 години и во групите  $\geq 7$  години изнесуваат консеквентно: а) НУЛТА -  $377,6 \pm 49,9$  (298-525) v.s  $310,1 \pm 41,7$  (255-375); б) 1 ГОДИНА -  $396,6 \pm 52,8$  (325-550) v.s  $294,3 \pm 53,9$  (232-392); в) 2 ГОДИНИ -  $407,5 \pm 60,3$  (320-530) v.s  $262,4 \pm 60,4$  (202-375) и г) 3 ГОДИНИ -  $384,3 \pm 68,9$  (288-510) v.s  $224,7 \pm 60,2$  (165-327) (Табела 60 и График 42).

За групите <7 години, анализата укажува на зголемување на просечните вредности на 6MWT на 1 ГОДИНА и 2 ГОДИНИ, па нејзино намалување во 3 ГОДИНА. Промената во просечното зголемување на вредноста на 6MWT од НУЛТА до 2 ГОДИНИ изнесува  $29,9 \pm 28,16$ . Дополнителната анализа укажа на промена со просечно намалување на вредноста на 6MWT од 2 ГОДИНА до 3 година за  $-23,21 \pm 21,36$ . Во групата  $\geq 7$  години, анализата укажа на континуирано намалување на вредностите на базичниот 6MWT во оваа возрасна група во сите четири времиња на мерење. Дополнителната

анализа укажа на промена во просечното намалување на вредноста на 6MWT од НУЛТА до 3 ГОДИНИ за  $-85,35 \pm 25,06$ . За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрасни групи ( $< 7$  години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на базичниот 6MWT во сите четири мерења за: а) НУЛТА (Mean difference test:  $p=0,0008$ ); б) 1 ГОДИНА (Mean difference test:  $p=0,0001$ ); в) 2 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,0001$ ) и г) 3 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,0001$ ) во прилог на повисоки вредности во групата  $< 7$  години.

**График 45. Промени на 6MWT во четири мерења кај ДМД по возрасни групи**



### 7.6.8. Промени на 6MWT во четири мерења по помината должина (м)

Во рамките на анализата на 6MWT тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД, според поминатата должина (м), на две групи и тоа: а)  $< 350\text{м}$  и  $\geq 350\text{м}$ . Споредбата е правена во четири времиња на мерење (НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ) (Табела 61 и График 46). Во четирите времиња на мерење кај пациентите со ДМД, просечните вредности во групите  $6\text{MWT} < 350\text{м}$  и  $6\text{MWT} \geq 350\text{м}$  изнесуваат консеквентно: а) НУЛТА:  $304,0 \pm 29,6$  (255-335) v.s  $390,2 \pm 42,4$  (350-525); б) 1 ГОДИНА:  $286,1 \pm 41,1$  (232-347) v.s  $401,3 \pm 48,8$  (358-550); в) 2 ГОДИНИ:  $263,5 \pm 53,5$  (202-340) v.s  $414,8 \pm 55,4$  (350-530) и г) 3 ГОДИНИ:  $259,2 \pm 64,6$  (165-332) v.s  $425,7 \pm 50,9$  (350-510) (Табела 61 и График 46). Во групата  $6\text{MWT} < 350\text{м}$ , анализата укажува на континуирано намалување на поминатата должина при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното намалување на поминатата должина, од НУЛТА до 3 ГОДИНИ

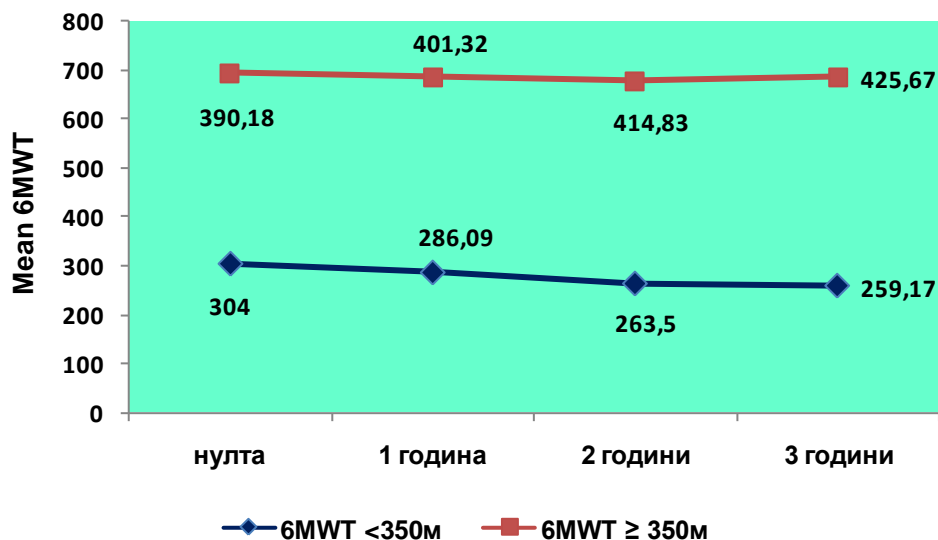
изнесува  $-61,94 \pm 38,1$ . Кај испитаниците од групата  $6MWT \geq 350m$ , анализата укажува на континуирано зголемување на поминатата должина при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното зголемување на поминатата должина, од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува  $25,2 \pm 32,1$ .

Табела 61. Промени на 6MWT во четири мерења според поминатата должина (м)

Време на мерење	6MWT (m)	Број (N)	6MWT		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<350	13	304,00	29,57	255-335
	$\geq 350$	17	390,18	42,41	350-525
1 година	<350	11	286,09	41,05	232-347
	$\geq 350$	19	401,32	48,81	358-550
2 години	<350	12	263,50	53,48	202-340
	$\geq 350$	18	414,83	55,38	350-530
3 години	<350	18	259,17	64,56	165-332
	$\geq 350$	12	425,67	50,89	350-510

За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете групи  $6MWT < 350m$  и  $6MWT \geq 350m$ ) во однос на разликата на просечните вредности на поминатата должина во сите четири мерења и тоа за (Mean difference test:  $p = 0,0001$ )

График 46. Промени на 6MWT во четири мерења според поминатата должина (м)



## North Star Ambulatory Assessment (NSAA) тест - ДМД

Кај испитаниците од групата ДМД, аплициран е North Star Ambulatory Assessment (NSAA) кој содржи 17 елементи за проценка на моторна способност при изведување на одредени движења во лежечка и седечка положба. Секој од овие предвидени елементи во тестот е оценуван со: 0 - неможност за изведување; 1 изведување со модификација или со помош; и 2 успешно самостојно изведување. Минималната односно максимална оценка за сите елементи од овој тест е 0 v.s. 34. Повисоките вредности на скорот укажуваат на подобра моторна способност. И вредувањето на NSAA тестот е направено во четири времиња и тоа: а) НУЛТА; б) ЕДНА ГОДИНА; в) ДВЕ ГОДИНИ и г) ТРИ ГОДИНИ.

### 7.7.1. Анализа на NSAA во четири времиња

Анализата на добиените вредности при NSAA во групата со ДМД, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9196$ ,  $p=0,0262$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9345$   $p=0,0648$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9555$ ,  $p=0,2373$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9206$ ,  $p=0,0277$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

Табела 61. Анализа на NSAA кај ДМД во четири мерења

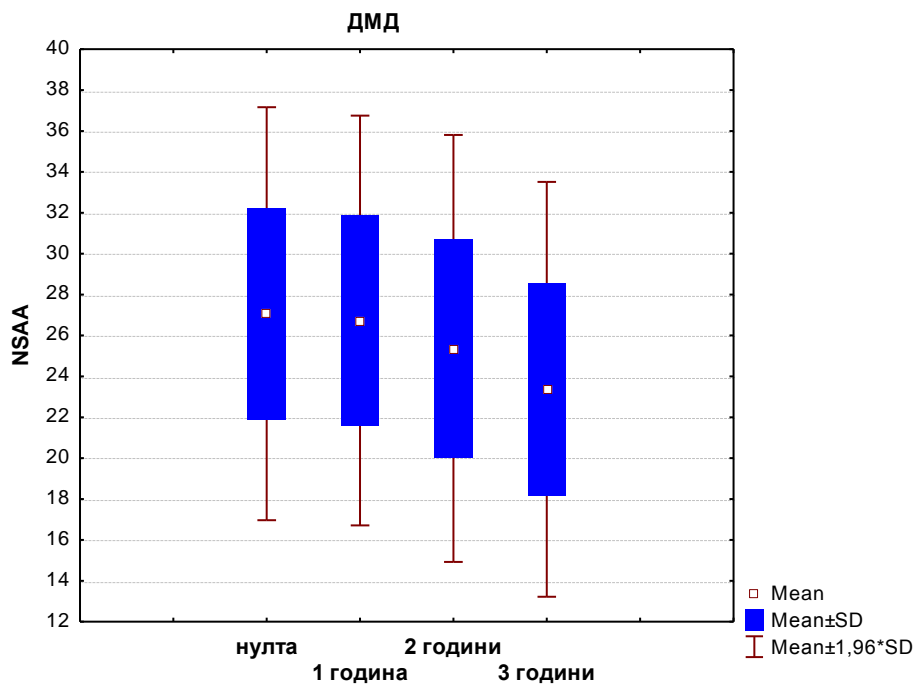
Време на мерење	Просек (Mean)	Број (N)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	p
<b>ДМД</b>						
нулта	27,07	30	5,15	18	34	Fridman test: N=30 Chi-Square (3)=75,35 p=0,00001*
1 година	26,73	30	5,11	18	34	
2 години	25,37	30	5,33	16	34	
3 години	23,37	30	5,18	15	31	

\* сигнификантно за  $p<0,05$

Во групата со ДМД, анализата на просечната моторна функција добиена со NSAA, укажа на континуирано нејзино опаѓање при секое наредно мерење. Во НУЛТА ВРЕМЕ просечната NSAA моторна функција изнесува  $27,07\pm 5,15$  (18-34); на ЕДНА

ГОДИНА изнесува  $26,73 \pm 5,11$  (18-34); на ДВЕ ГОДИНИ изнесува  $25,37 \pm 5,3$  (16-34); а на ТРИ ГОДИНИ изнесува  $23,37 \pm 5,18$  (15-31) (Табела 61 и График 47).

**График 47. Анализа на NSAA кај ДМД во четири мерења**



Анализата укажа дека, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечната NSAA моторна функција во четирите мерења за (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (3)=75,35  $p=0,00001$ ). Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите. Анализирани се разликите во просечната NSAA моторна функција во шест комбинации и тоа нулта/ 1 година; нулта/ 2 години, нулта/ 3 години, 1 година/2 години, 1 година/ 3 години и 2 години/ 3 години преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 62). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,012$ .

**Табела 62. Wilcoxon signed rank test на NSAA моторна функција во ДМД во шест временски комбинации**

Wilcoxon Signed Ranks Test	нулта/ 1 година	нулта/ 2 години	нулта/ 3 години	1 година/ 2 години	1 година/ 3 години	2 години/ 3 години
Z	1,362	3,621	4,783	3,516	4,782	4,372
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,1729	0,0003*	0,00002*	0,0004*	0,000002*	0,00001*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,012$



Поединечната анализа во шестте комбинации мерења на NSAA моторната функција, за  $p > 0,012$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика во просечната вредност на NSAA само кај споредбата на нулта/ 1 година (Табела 62). За  $p < 0,012$ , сигнификантна разлика во просечните вредности на NSAA моторната функција при интергрупната споредба со Wilcoxon signed rank test е согледана кај: а) нулта/ 2 години  $Z=3,621$   $p=0,0003$ ; б) нулта/ 3 години  $Z=4,783$   $p=0,00002$ ; в) 1 година/2 години  $Z=3,516$   $p=0,0004$ ; г) 1 година/ 3 години  $Z=4,782$   $p=0,000002$  и д) 2 години/ 3 години  $Z=4,372$   $p=0,00001$ . Во сите анализирани комбинации сигнификантната разлика е во прилог на опаѓање на просечната моторна функција со текот на времето (при секое наредно мерење таа е сигнификантно пониска од претходното).

### 7.7.2. Промени на NSAA по 36 месеци

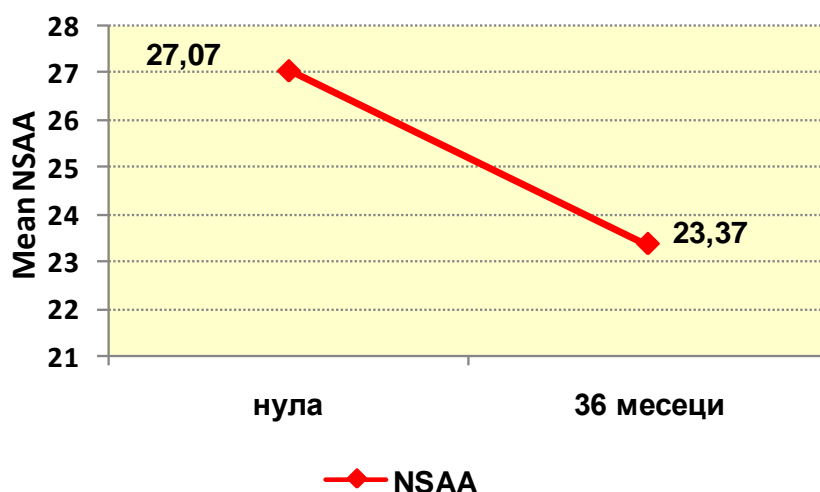
Во рамките на анализата на групата на пациенти со ДМД, следени се промените на вредностите добиени од NSAA тестот во две мерења (НУЛТА и 36 месеци) (Табела 63 и График 48).

Табела 63. Промени на NSAA по 36 месеци кај ДМД

Време на мерење	Број (N)	NSAA		
		Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	30	27,07	5,15	18-34
36 месеци	30	23,37	5,18	15-31

Во групата со ДМД, во НУЛТА ВРЕМЕ просечната NSAA моторна функција изнесува  $27,07 \pm 5,15$  (18-34), а по 36 месеци (3 ГОДИНИ) изнесува  $23,37 \pm 5,18$  (15-31) (Табела 63). Кај двата теста, 6MWT и NSAA, согледано е опаѓање на просечните вредности помеѓу НУЛТА и 36 месеци. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на 6MWT при двете мерења (Mean difference test:  $p=0,2080$ ). За  $p < 0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на NSAA во двете мерења и (Mean difference test:  $p=0,0074$ ) во прилог на значително пониски вредности за моторната функција после 36 месеци.

График 48. Промени на просечни вредности на NSAA по 36 месеци кај ДМД



### 7.7.3. Промени на NSAA во четири мерења по возрасни групи

Во рамките на анализата на промените на вредностите кај NSAA тестот направена е поделба на пациентите со ДМД на две возрасни групи и тоа: а) <7 години и  $\geq 7$  години. Споредбата е правена во четири времиња (НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ) (Табела 64).

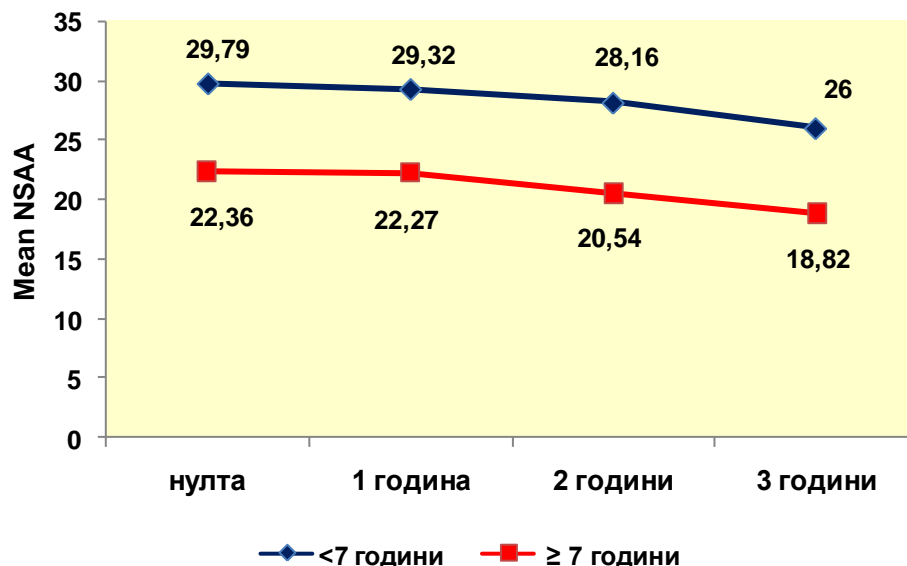
Табела 64. Промени на NSAA во четири мерења кај ДМД по возрасни групи

Време на мерење	Возрасна група	Број (N)	NSAA		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<7 години	19	29,79	3,03	24-34
	$\geq 7$ години	11	22,36	4,69	18-32
1 година	<7 години	19	29,32	3,45	22-34
	$\geq 7$ години	11	22,27	4,45	18-32
2 години	<7 години	19	28,16	3,91	22-34
	$\geq 7$ години	11	20,54	3,80	16-30
3 години	<7 години	19	26,0	3,59	19-31
	$\geq 7$ години	11	18,82	4,31	15-30

Во четирите времиња на мерење кај пациентите со ДМД, просечните вредности на NSAA во групите <7 години и во групите  $\geq 7$  години изнесуваат консеквентно: а) НУЛТА:  $29,8\pm 3,1$  (24-34) v.s  $22,4\pm 4,7$  (18-32); б) 1 ГОДИНА:  $29,3\pm 3,4$  (22-34) v.s  $22,3\pm 4,4$  (18-32); в) 2 ГОДИНИ:  $28,2\pm 3,9$  (22-34) v.s  $20,5\pm 3,8$  (16-30) и г) 3 ГОДИНИ -  $26\pm 3,6$  (19-31) v.s  $18,8\pm 4,3$  (15-30) (Табела 64). За групите <7 години, анализата укажува на континуирано намалување на моторната функција (NSAA) при секое наредно мерење, при што просечното намалување од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува  $-1,6\pm 1,7$ . Во групата  $\geq 7$  години, анализата укажа на просечно намалување на вредностите на NSAA од НУЛТА на 1 ГОДИНА за  $-0,5\pm 1,1$ , и просечно намалување од 2 ГОДИНА на 3 ГОДИНИ, од  $-1,7\pm 1,2$ .

За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрасни групи (<7 години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на NSAA во сите четири мерења и тоа за: а) НУЛТА (Mean difference test:  $p=0,00001$ ); б) 1 ГОДИНА (Mean difference test:  $p=0,00001$ ); в) 2 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) и г) 3 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,00001$ ) во прилог на повисоки вредности во групата <7 години.

**График 49. Промени на NSAA во четири мерења кај ДМД по возрасни групи**



#### 7.7.4. Промени на NSAA во четири мерења по 6MWT помината должина (м)

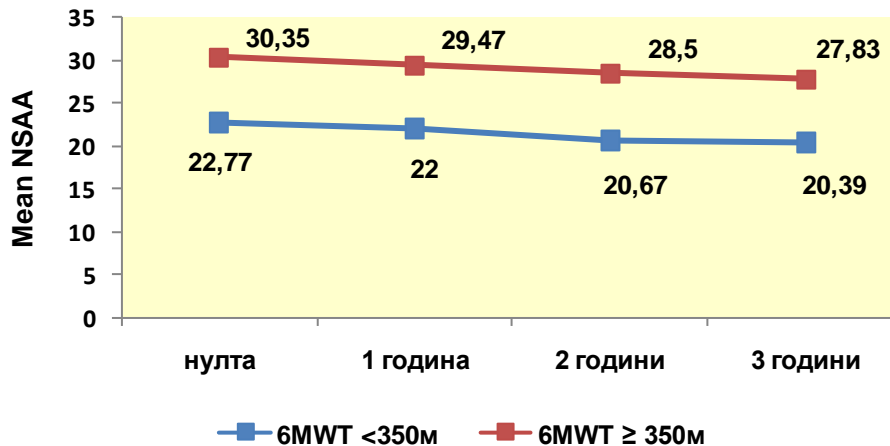
Во рамките на анализата на NSAA тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД, според поминатата должина (м), на две групи и тоа: а) 6MWT <350м и 6MWT ≥ 350м. Анализата е правена во четири времиња на мерење (НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ) (Табела 65 и График 50). Просечните вредности на NSAA во групите 6MWT <350м и 6MWT ≥ 350м, во четирите мерења изнесуваат консеквентно: а) НУЛТА: 22,8±3,9 (18-28) v.s 30,3±3,2 (22-34); б) 1 ГОДИНА: 22±3,8 (18-28) v.s 29,5±3,5 (22-34); в) 2 ГОДИНИ: 29,7±3,3 (16-28) v.s 28,5±3,9 (22-34) и г) 3 ГОДИНИ: 20,4±4,3 (15-30) v.s 27,8±2,4 (24-31) (Табела 65 и График 50). Во групата 6MWT <350м, анализата укажува на континуирано намалување на NSAA (моторните функции) при секое наредно мерење со исклучок во 1 ГОДИНА каде е забележано мало зголемување споредено со НУЛТА. Во оваа група, просечното намалување на моторните функции, од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува -3,89±1,91. Кај испитаниците од групата 6MWT ≥ 350м, анализата исто така укажува на континуирано намалување на NSAA (моторните функции) при секое наредно мерење со исклучок во 2 ГОДИНА каде е забележано мало зголемување споредено со 1 ГОДИНА. Во оваа група, просечното намалување на моторните функции, од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува -3,42±0,99.

Табела 65. Промени на NSAA во четири мерења во групи на 6MWT помината должина (м)

Време на мерење	6MWT (m)	Број (N)	NSAA		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<350	13	22,77	3,94	18-28
	≥350	17	30,35	3,16	22-34
1 година	<350	11	22,00	3,77	18-28
	≥350	19	29,47	3,55	22-34
2 години	<350	12	20,67	3,34	16-28
	≥350	18	28,50	3,89	22-34
3 години	<350	18	20,39	4,31	15-30
	≥350	12	27,83	2,37	24-31

За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете групи 6MWT  $< 350\text{м}$  и 6MWT  $\geq 350\text{м}$ ) во однос на разликата на просечните вредности за моторните функции во сите четири мерења и тоа за (Mean difference test:  $p=0,0001$ ).

**График 50. Промени на NSAA во четири мерења во групи на 6MWT помината должина**



## 10 метарски тест на одење и трчање

Кај испитаниците од групата ДМД, аплициран е 10 метарски тест кој го одредува времето изразено во секунди за кое пациентот поминува 10 метри со самостојно брзо одење и трчање. Ивредувањето на овој тест е спроведено во четири времиња и тоа: а) НУЛТА; б) ЕДНА ГОДИНА; в) ДВЕ ГОДИНИ и г) ТРИ ГОДИНИ.

### 7.8.1. Анализа на 10 метарски тест на одење и трчање во четири времиња

Анализата на добиените вредности при 10 метарски тест на одење, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9193$ ,  $p=0,0258$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9317$   $p=0,0527$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9416$ ,  $p=0,1007$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9363$ ,  $p=0,0724$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови. Истовремено, и анализата на добиените вредности при 10 метарски тест на трчање, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,89393$ ,  $p=0,0059$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9414$   $p=0,0991$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9554$ ,  $p=0,2431$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9144$ ,  $p=0,0222$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

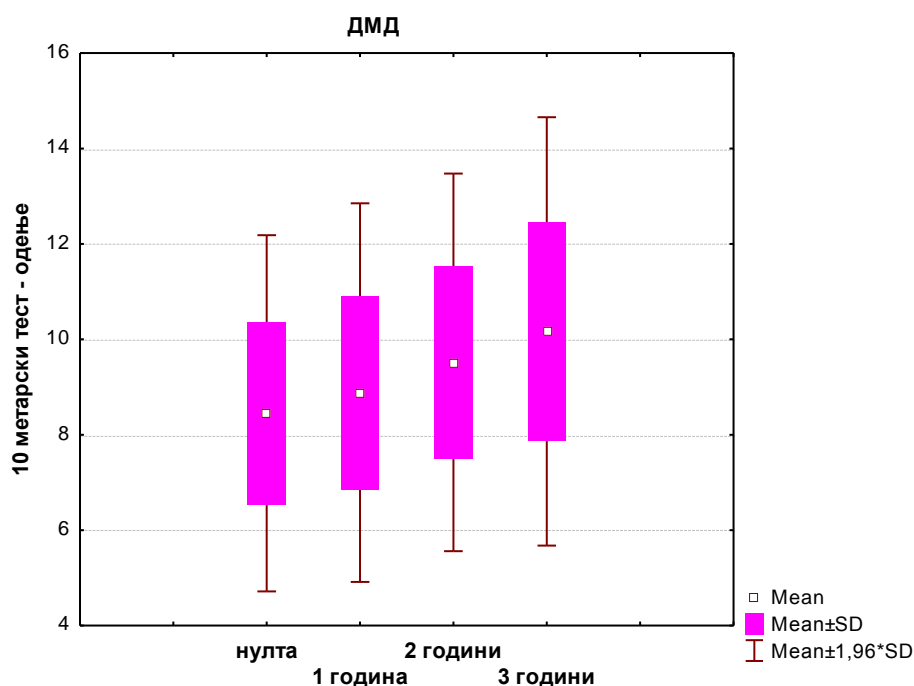
Табела 66. Анализа на 10 метарски тест на одење и трчање кај ДМД во четири мерења

Време на мерење	Просек (Mean)	Број (N)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	p
<b>10 метарски тест на одење</b>						
нулта	8,45	30	1,90	6	13	Fridman test: N=30 Chi-Square (3)=67,133 p=0,00001*
1 година	8,88	30	2,02	6	13	
2 години	9,52	30	2,02	6,5	14	
3 години	10,17	30	2,29	7	15	
<b>10 метарски тест на трчање</b>						
нулта	6,88	30	1,63	5	10	Fridman test: N=30 Chi-Square (3)=59,343 p=0,00001*
1 година	7,15	30	1,69	4,5	11	
2 години	7,57	30	1,63	4,5	11	
3 години	8,55	29	1,92	6	12	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

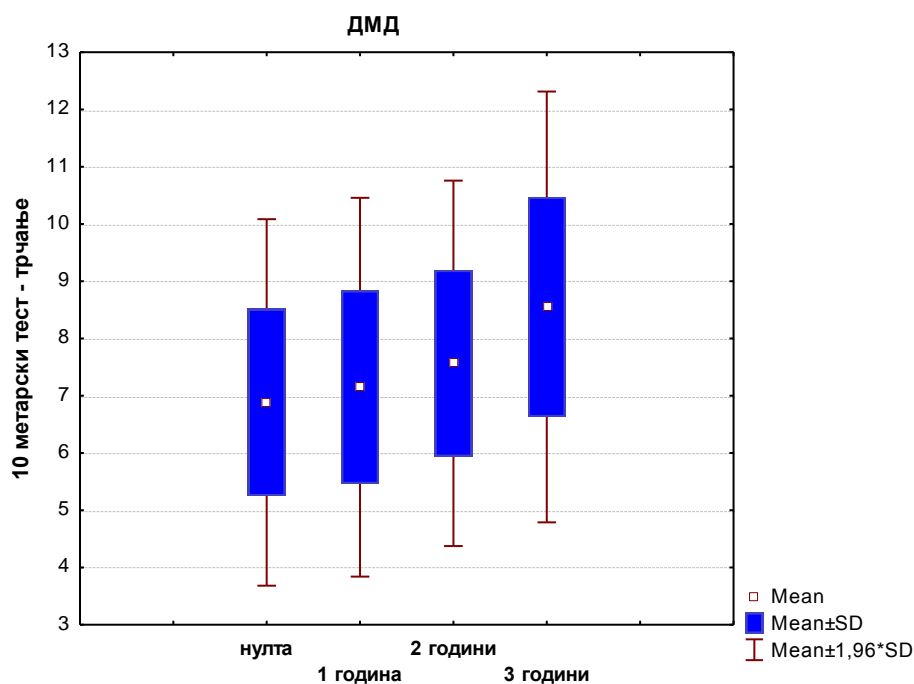
Во групата со ДМД, анализата на 10 метарскиот тест на одење, укажа на континуирано растење при секое наредно мерење. Во НУЛТА ВРЕМЕ вредноста на тестот изнесува  $8,45 \pm 1,9$  (6-13); на ЕДНА ГОДИНА изнесува  $8,88 \pm 2,02$  (6-13); на ДВЕ ГОДИНИ изнесува  $9,52 \pm 2,0$  (6,5-14); а на ТРИ ГОДИНИ изнесува  $10,17 \pm 2,3$  (7-15) (Табела 66 и График 51).

График 51. Анализа на 10 метарски тест на одење кај ДМД во четири мерења



Анализата на 10 метраскиот тест на трчање, укажа на континуирано растење при секое наредно мерење. Во НУЛТА ВРЕМЕ вредноста на тестот изнесува  $6,88 \pm 1,63$  (5-10); на ЕДНА ГОДИНА изнесува  $7,15 \pm 1,69$  (4,5-11); на ДВЕ ГОДИНИ изнесува  $7,67 \pm 1,63$  (4,5-11); а на ТРИ ГОДИНИ изнесува  $8,55 \pm 1,923$  (6,12) (Табела 66 и График 52).

**График 52. Анализа на 10 метарски тест на трчање кај ДМД во четири мерења**



Анализата укажа дека, за  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика меѓу просечното време на одење односно просечното време на трчање во четирите мерења за консеквентно (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (3)=67,133  $p=0,00001$ ) и (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (3)=59,343  $p=0,00001$ ). Post Hoc Test анализата е аплицирана за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите. Анализирани се разликите во просечното време на одење т.е. на трчање во шест комбинации и тоа нулта/ 1 година; нулта/ 2 години, нулта/ 3 години, 1 година/2 години, 1 година/ 3 години и 2 години/ 3 години преку тестирање со Wilcoxon signed rank test (Табела 67). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од  $p < 0,012$ .

**Табела 67. Wilcoxon signed rank test на 10 минутен тест на одење/трчање кај ДМД во шест временски комбинации**

Wilcoxon Signed Ranks Test	нулта/ 1 година	нулта/ 2 години	нулта/ 3 години	1 година/ 2 години	1 година/ 3 години	2 години/ 3 години
<b>10 метарски тест на одење</b>						
Z	2,921	4,372	4,783	4,541	3,823	3,723
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003*	0,00001*	0,00002*	0,000006*	0,00013*	0,0001*
<b>10 метарски тест на трчање</b>						
Z	1,448	3,392	4,773	4,457	3,059	4,1668
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,1477	0,0006*	0,00002*	0,000008*	0,0022*	0,0003*

\* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за  $p < 0,012$

Поединечната анализа во шестте комбинации мерења на 10 метарскиот тест на трчање, за  $p > 0,012$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика во просечното време само кај споредбата на нулта/ 1 година (Табела 67). За  $p < 0,012$ , сигнификантна разлика во интергрупна споредба на просечното време на одење т.е. трчање е согледано во сите останати испитувани комбинации со Wilcoxon signed rank test и тоа консеквентно: а) нулта/ 2 години  $Z=4,372$   $p=0,00001$  v.s.  $Z=3,392$   $p=0,0006$ ; б) нулта/ 3 години  $Z=4,783$   $p=0,00002$  v.s.  $Z=4,773$   $p=0,00002$ ; в) 1 година/2 години  $Z=4,541$   $p=0,000006$  v.s.  $Z=4,457$   $p=0,000008$ ; г) 1 година/ 3 години  $Z=3,823$   $p=0,00013$  v.s.  $Z=3,059$   $p=0,0022$  и д) 2 години/ 3 години  $Z=3,723$   $p=0,000$  v.s.  $Z=4,1668$   $p=0,0003$ . Во сите анализирани комбинации сигнификантната разлика е во прилог на зголемување на просечното време на одење/трчање со текот на времето (при секое наредно мерење времето е сигнификантно подолго од претходното).



## Временски Gowers тест - ДМД

Кај испитаниците од групата ДМД, аплициран е временскиот Gowers тест кој покажува време изразено во секунди на изведување на тестот со подигање од лежечка позиција на под до конечна вертикализација со можна потпора единствено на подлогата или сопственото тело. И вреднувањето на Gowers тестот во групата со ДМД е направено во четири времиња.

### 7.9.1. Анализа на Gowers тестот во четири времиња

Во рамките на истражувањето, направена е анализа на дистрибуцијата на добиените вредности за Gowers тест во четири времиња и тоа а) НУЛТА; б) 1 ГОДИНА; в) 2 ГОДИНИ и г) 3 ГОДИНИ. Анализата укажа на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,94566$ ,  $p=0,1292$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9438$   $p=0,1151$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9373$ ,  $p=0,0768$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9351$ ,  $p=0,0671$  поради што во понатамошната анализа се применети параметарски тестови.

Табела 68. Анализа на Gowers тест во четири времиња - ДМД

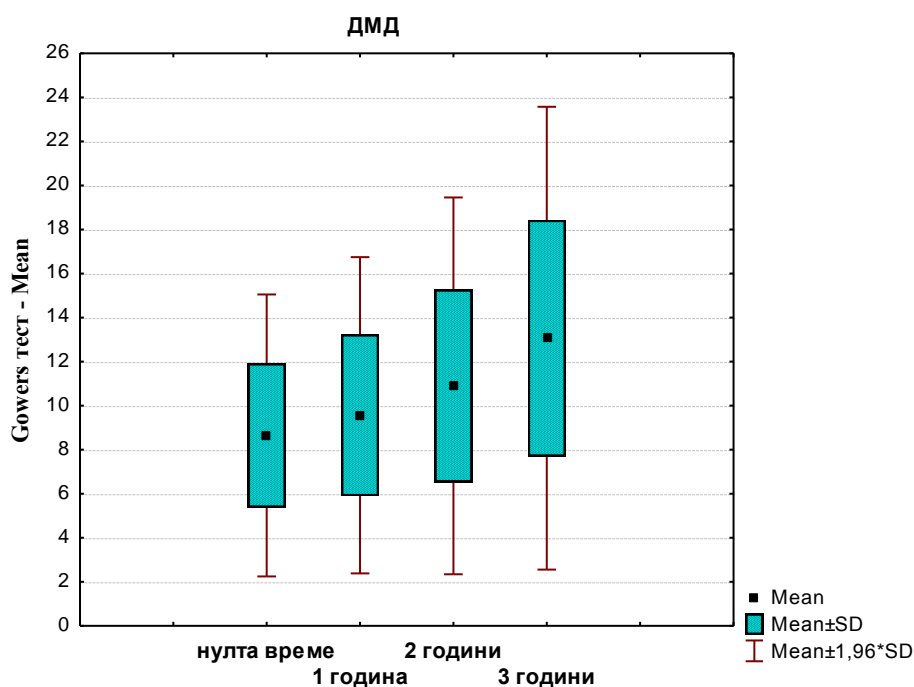
Време на мерење	Број (N)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	p
<b>ДМД</b>						
нулта	30	4	17	8,65	3,27	Repeated measures ANOVA <sup>†</sup> : $F(1,371, 39,802) = 67,502$ , $p < 0.0005^*$
1 година	30	4	17	9,57	3,66	
2 години	30	5	21	10,91	4,36	
3 години	30	6	26	13,07	5,36	

<sup>†</sup> with a Greenhouse-Geisser correction

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во групата со ДМД, просечната вредност на Gowers тестот во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $8,6 \pm 3,3$ ; по 1 ГОДИНА изнесува  $9,6 \pm 3,7$ ; по 2 ГОДИНИ изнесува  $10,9 \pm 4,4$  и по 3 ГОДИНИ изнесува  $13,7 \pm 5,4$ . Минималната односно максималната вредност во НУЛТА ВРЕМЕ и 1 ГОДИНА е иста и изнесува 4 v.s 17; после 2 ГОДИНИ изнесува 4 v.s 2, а после 3 ГОДИНИ изнесува 6 v.s 26. Просечната вредност на Gowers тестот е најмала во НУЛТА ВРЕМЕ а најголема после 3 ГОДИНИ. (Табела 68 и График 53).

График 53. Анализа на Gowers тест во четири времиња - ДМД



Post Hoc Test за анализа на разликите на просекот на Gowers тестот во четирите мерења е дадена во Табела 69.

Табела 69. Post Hoc Test на Gowers тест во ДМД група во четири времиња

време на мерење	време	Mean Difference	Std. Error	P**	95% Confidence Interval for Difference*	
					Lower Bound	Upper Bound
нулта	1 година	(,917)*	,173	,000	(1,407)	(,427)
	2 години	(2,250)*	,296	,000	(3,089)	(1,411)
	3 години	(4,417)*	,494	,000	(5,815)	(3,019)
1 година	нулта	,917*	,173	,000	,427	1,407
	2 години	(1,333)*	,227	,000	(1,975)	(,692)
	3 години	(3,500)*	,406	,000	(4,650)	(2,350)
2 години	нула	2,250*	,296	,000	1,411	3,089
	1 година	1,333*	,227	,000	,692	1,975
	3 години	(2,167)*	,276	,000	(2,948)	(1,386)
3 години	нулта	4,417*	,494	,000	3,019	5,815
	1 година	3,500*	,406	,000	2,350	4,650
	2 години	2,167*	,276	,000	1,386	2,948

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\*Адаптирано за мултипла споредба: Bonferroni

Во групата ДМД, согласно Repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction, за  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика меѓу просекот на Gowers тестот во четирите мерења [ $F(1,371, 39,802) = 67,502, p < 0.0005$ ] (Табела 68). Со цел да се утврди на што се должи сигнификантноста аплициран е Post Hoc Test за анализа на разликите на просекот на Gowers тестот во четирите мерења. Анализата укажа на сигнификантно просечно зголемување на вредноста на Gowers тестот: за 0,917 (95% CI, 0,4-1,4) секунди во 1 ГОДИНА во однос на НУЛТА ( $p=0,0001$ ); за 1,333 (95% CI, 0,7-1,9) секунди во 2 ГОДИНА во однос на 1 ГОДИНА ( $p=0,0001$ ); и за 2,167 (95% CI, 1,4-2,9) секунди во 3 ГОДИНА во однос на 2 ГОДИНА (Табела 69)

### 7.9.2. Промени на Gowers тестот во четири мерења по возрастни групи

Во рамките на анализата на промените на вредностите кај Gowers тестот направена е поделба на пациентите со ДМД на две возрастни групи и тоа: а)  $<7$  години и  $\geq 7$  години. Споредбата е правена во четири времиња (НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ) (Табела 70).

Табела 70. Промени на Gowers тестот во четири мерења кај ДМД по возрастни групи

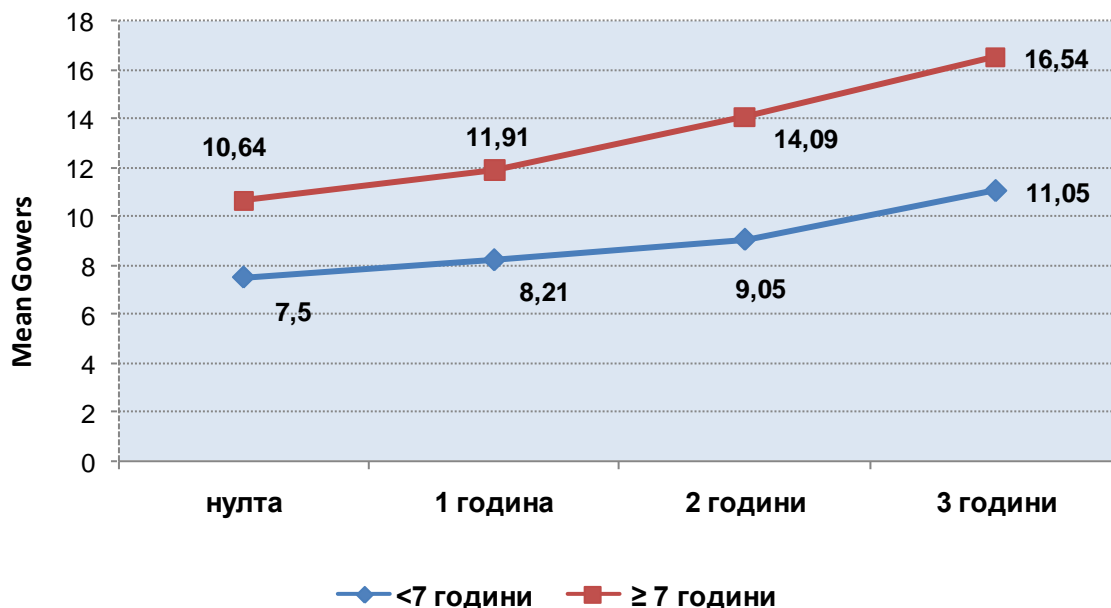
Време на мерење	Возрасна група	Број (N)	NSAA		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	$<7$ години	19	7,50	2,99	4-14
	$\geq 7$ години	11	10,64	2,84	6-17
1 година	$<7$ години	19	8,21	3,42	4-15
	$\geq 7$ години	11	11,91	2,88	8-17
2 години	$<7$ години	19	9,05	3,52	5-15
	$\geq 7$ години	11	14,09	3,91	9-21
3 години	$<7$ години	19	11,05	4,33	6-20
	$\geq 7$ години	11	16,54	5,35	11-26

Во четирите времиња на мерење кај пациентите со ДМД, просечните вредности на Gowers тестот во групите  $<7$  години и во групите  $\geq 7$  години изнесуваат консеквентно: а) НУЛТА:  $7,5 \pm 2,9$  (4-14) v.s  $10,6 \pm 2,8$  (6-17); б) 1 ГОДИНА:  $8,2 \pm 3,4$  (4-15) v.s  $11,9 \pm 2,9$  (8-17); в) 2 ГОДИНИ:  $9,1 \pm 3,5$  (5-15) v.s  $14,1 \pm 3,9$  (9-21) и г) 3 ГОДИНИ –  $11,1 \pm 4,3$  (6-20)

v.s  $16,5 \pm 5,3$  (11-26) (Табела 70 и График 54). За групите  $<7$  години, анализата укажува на континуирано растење на просечните вредности на Gowers тестот при секое наредно мерење, при што просечното зголемување од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува  $3,55 \pm 1,74$ . Во групата  $\geq 7$  години, анализата укажа на континуирано просечно зголемување на вредностите на Gowers тестот од НУЛТА до 3 ГОДИНА за  $-5,91 \pm 3,45$ .

За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрасни групи ( $<7$  години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на Gowers тестот во сите четири мерења и тоа за: а) НУЛТА (Mean difference test:  $p=0,0087$ ); б) 1 ГОДИНА (Mean difference test:  $p=0,0054$ ); в) 2 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,0011$ ) и г) 3 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,0047$ ) во прилог на повисоки вредности во групата  $\geq 7$  години.

**График 54. Промени на Gowers тестот во четири мерења кај ДМД по возрасни групи**



### 7.9.3. Промени на Gowers тестот во четири мерења по 6MWT должина (м)

Во рамките на анализата на Gowers тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД, според поминатата должина (м), на две групи и тоа: а) 6MWT  $<350$ м и 6MWT  $\geq 350$ м. Анализата е правена во четири времиња на мерење (НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ) (Табела 71 и График 55). Просечните вредности на Gowers тестот во групите 6MWT  $<350$ м и 6MWT  $\geq 350$ м, во четирите мерења изнесуваат

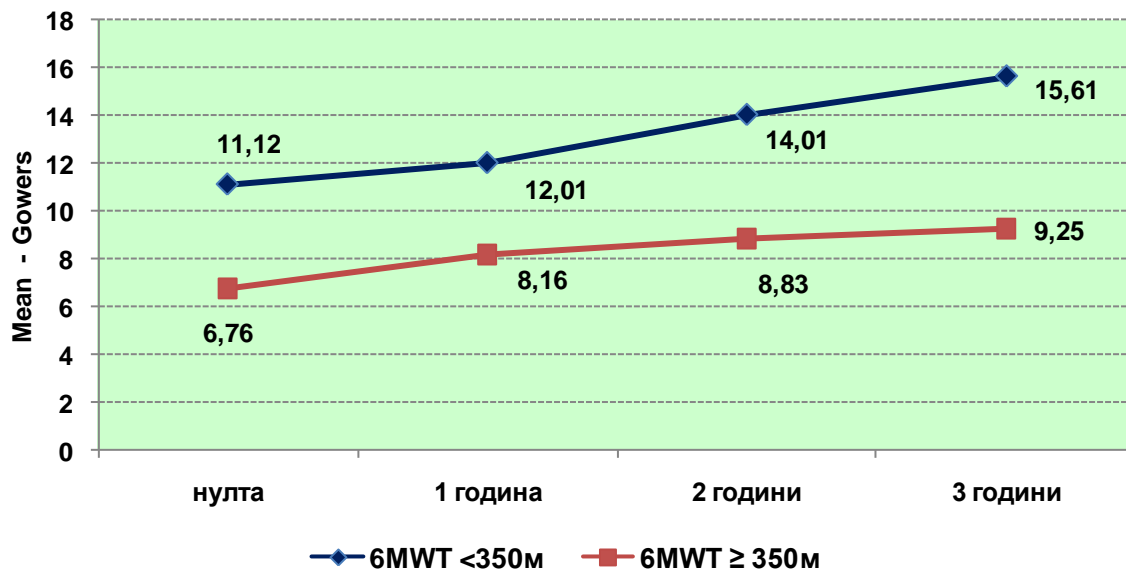
консеквентно: а) НУЛТА:  $11,1 \pm 2,8$  (5,5-17) v.s  $6,8 \pm 2,2$  (4-12); б) 1 ГОДИНА:  $12 \pm 3,2$  (6-17) v.s  $8,25 \pm 3,2$  (4-15); в) 2 ГОДИНИ:  $14 \pm 3,9$  (7-21) v.s  $8,8 \pm 3,3$  (5-15) и г) 3 ГОДИНИ:  $15,6 \pm 5,1$  (8-26) v.s  $9,2 \pm 3,1$  (6-15) (Табела 71 и График 55). Во групата 6MWT <350м, анализата укажува на континуирано зголемување на Gowers тестот при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното зголемување на Gowers тестот, од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува  $6,27 \pm 2,91$ . Кај испитаниците од групата 6MWT  $\geq 350$ м, анализата исто така укажува на континуирано намалување на Gowers тестот при секое наредно мерење со исклучок во 2 ГОДИНА каде е забележано мало зголемување споредено со 1 ГОДИНА. Во оваа група, просечното намалување на Gowers тестот, од НУЛТА до 3 ГОДИНИ изнесува  $3,01 \pm 1,41$ .

**Табела 71. Промени на Gowers тестот во четири мерења во групи на 6MWT помината должина (м)**

Време на мерење	6MWT (m)	Број (N)	NSAA		
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max
нулта	<350	13	11,12	2,78	5,5-17
	$\geq 350$	17	6,76	2,19	4-12
1 година	<350	11	12,01	3,16	6-17
	$\geq 350$	19	8,16	3,22	4-15
2 години	<350	12	14,01	3,98	7-21
	$\geq 350$	18	8,83	3,31	5-15
3 години	<350	18	15,61	5,08	8-26
	$\geq 350$	12	9,25	3,09	6-15

За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрасни групи (6MWT <350м и 6MWT  $\geq 350$ м) во однос на разликата на просечните вредности на Gowers тестот во сите четири мерења и тоа за: а) НУЛТА (Mean difference test:  $p=0,00001$ ); б) 1 ГОДИНА (Mean difference test:  $p=0,0036$ ); в) 2 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,0006$ ) и г) 3 ГОДИНИ (Mean difference test:  $p=0,0007$ ) во прилог на повисоки вредности во групата 6MWT <350м.

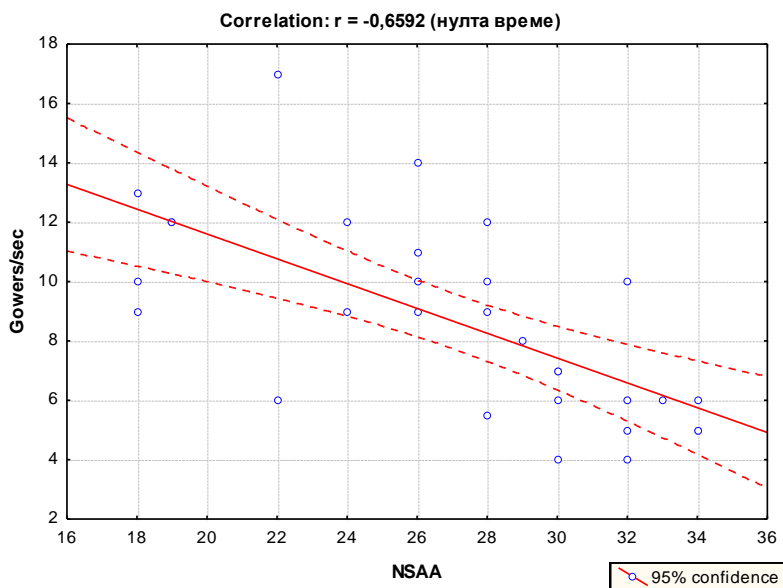
График 55. Промени на Gowers тестот во четири мерења во групи на 6MWT помината должина (м)



#### 7.9.4. Корелација помеѓу Gowers тест и NSAA во четири мерења

Кај испитаниците со ДМД анализирана е меѓусебната поврзаност (корелацијата) помеѓу Gowers тестот и NSAA во две четири времиња и тоа НУЛТА, 1 ГОДИНА, 2 ГОДИНИ и 3 ГОДИНИ.

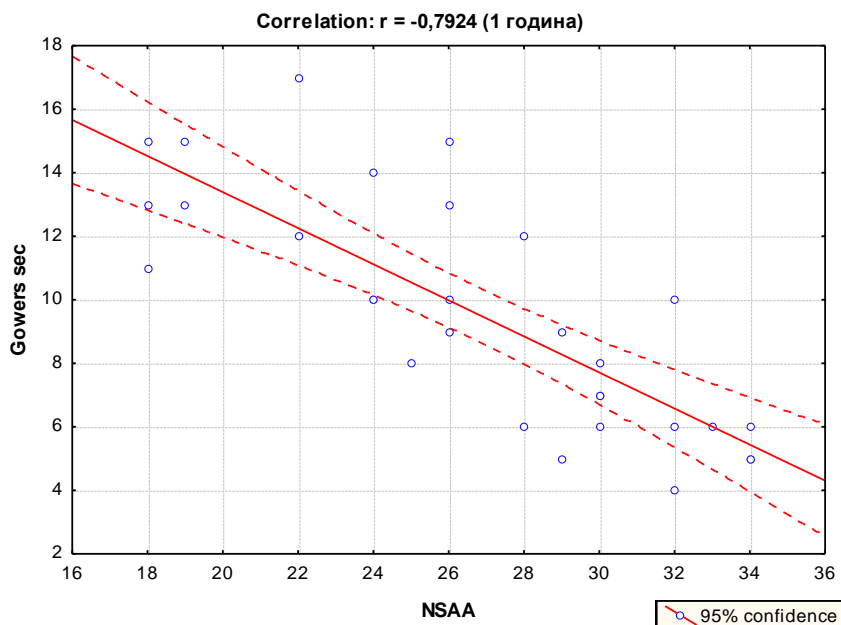
График 56. Корелација помеѓу Gowers тест и NSAA кај ДМД во нулта време



Во НУЛТА ВРЕМЕ, утврдена е јака негативна линеарна корелација помеѓу Gowers тестот и NSAA (Pearson Correlation:  $r=-0,6592$   $p<0,05$ ). Анализата укажа дека во НУЛТА ВРЕМЕ, со зголемувањето на вредностите на Gowers тестот сигнификантно се намалува моторната функција т.е. NSAA (График 56).

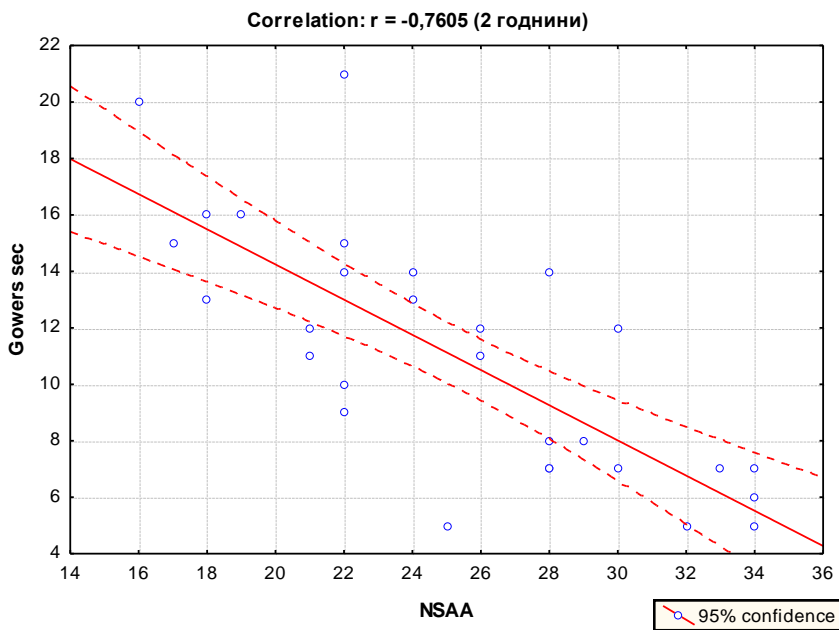
При анализата на 1 ГОДИНА, утврдена е многу јака негативна линеарна корелација помеѓу Gowers тестот и NSAA (Pearson Correlation:  $r=-0,7924$   $p<0,05$ ). Анализата укажа дека после 1 ГОДИНА, со зголемувањето на вредностите на Gowers тестот сигнификантно се намалува моторната функција т.е. NSAA (График 57).

**График 57. Корелација помеѓу Gowers тест и NSAA кај ДМД на 1 ГОДИНА**



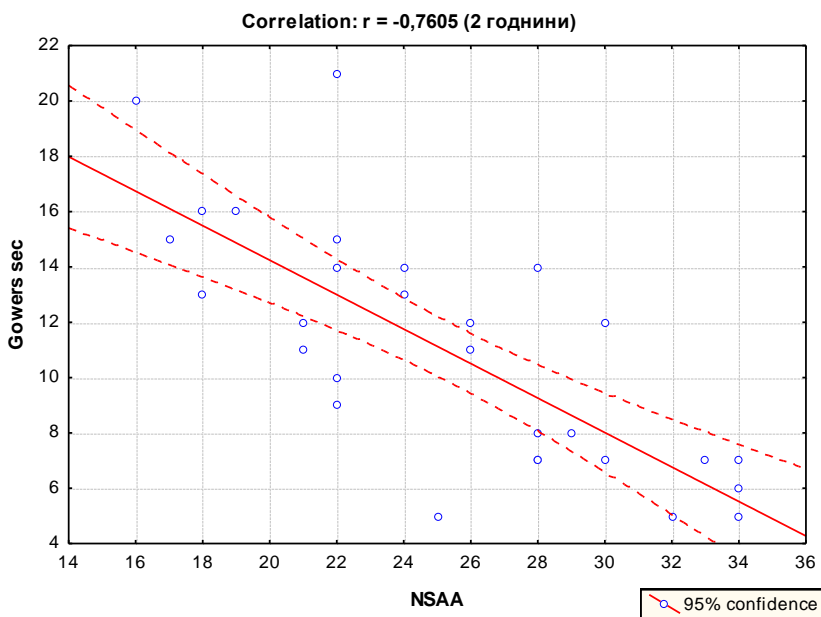
При анализата на 2 ГОДИНИ, утврдена е многу јака негативна линеарна корелација помеѓу Gowers тестот и NSAA (Pearson Correlation:  $r=-0,7605$   $p<0,05$ ). Анализата укажа дека после 1 ГОДИНА, со зголемувањето на вредностите на Gowers тестот сигнификантно се намалува моторната функција т.е. NSAA (График 58).

**График 58. Корелација помеѓу Gowers тест и NSAA кај ДМД на 2 ГОДИНА**



При анализата на 3 ГОДИНИ, утврдена е многу јака негативна линеарна корелација помеѓу Gowers тестот и NSAA (Pearson Correlation:  $r = -0,7605$   $p < 0,05$ ). Анализата укажа дека после 3 ГОДИНА, со зголемувањето на вредностите на Gowers тестот сигнификантно се намалува моторната функција т.е. NSAA (График 59).

**График 59. Корелација помеѓу Gowers тест и NSAA кај ДМД на 3 ГОДИНИ**





## A2 - ВТОР ДЕЛ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО

### 7.9. Генерални карактеристики на A2-примерок

Во вториот дел од истражувањето беа опфатени вкупно 60 (100%) педијатриски пациенти од машки и женски пол и тоа: а) испитуваната група со 30 (50%) пациенти со докажана цистична фиброза (ЦФ) и б) контролна група со 30 (50%) здрави испитаници.

#### 7.9.1. Анализа на A2-испитувана група според пол

Во испитуваната група, од вкупно 30 пациенти со ЦФ, 17 (56,7%) се од машки и 13 (43,3%) се од женски пол со однос помеѓу половите од 1,3:1. Во контролната група од 30 здрави испитаници, 13 (43,3%) се од машки и 17 (56,7%) се од женски пол со однос помеѓу половите од 1:1,3. За  $p > 0,05$ , нема статистички сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на полот на испитаниците (Pearson Chi-square=0,10667, df=1,  $p=0,3017$ ).

Табела 72. Дескриптивна анализа на A2 примерок по пол

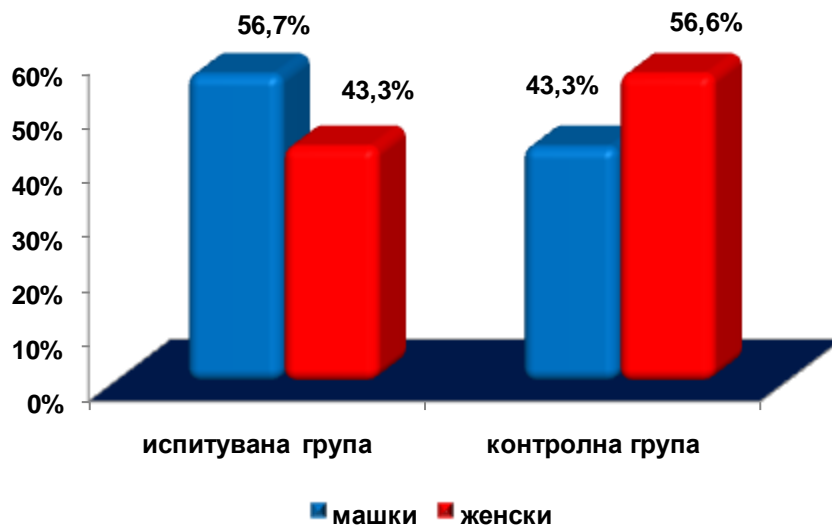
Пол		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
машки	Број	17	13	30
	%	56,67%	43,33%	
женски	Број	13	17	30
	%	43,33%	56,67%	
Вкупно	Број	30	30	60
	%	50%	50%	100%

Pearson Chi-square=1,0667, df=1,  $p=0,3017$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Дескриптивната анализа на двете групи по пол е претставена во Табела 72 и График 60.

**График 60. Дескриптивна анализа на А2 примерок по пол**



### **7.9.1. Анализа на А2-испитувана група според возраст**

Пациентите на А2 примерокот од испитуваната (ЦФ) и контролната група (здрави) се анализирани во однос на возраста (години) во НУЛТА ВРЕМЕ и после ЕДНА ГОДИНА. Анализата на дистрибуцијата на возраста во двете времиња (НУЛТА и 1 ГОДИНА) укажа на отсуство на нормална дистрибуција на добиените вредности за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,8938$ ,  $p=0,00008$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,8937$ ,  $p=0,00009$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

#### **7.9.1.1. ВОЗРАСТ – меѓугрупна споредба - НУЛТА ВРЕМЕ**

Просечната возраст на испитаниците во примерокот од првиот дел на истражувањето во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $11,4 \pm 3,9$  години со минимална возраст од 6 години и максимална возраст од 17 години. Согласно анализата на медијаната, 50% од испитаниците во А1-примерокот се постари од 11 години (Табела 73 и Табела 74).

Во испитуваната групата на пациенти со ЦФ просечната старост изнесува  $11,6 \pm 4,2$  години, а во контролната група на здрави пациенти таа изнесува  $11,3 \pm 3,9$  години. Анализата укажа дека и минималната и максималната возраст на пациентите во групата со ЦФ т.е. групата на здрави испитаници е иста и изнесува консеквентно 6 v.s.

17 години. Тестираната разлика помеѓу двете групи во однос на просечната возраст во НУЛТА ВРЕМЕ, за  $p > 0,05$ , не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test  $Z=0,161$   $p=0,872$ ). Табеларниот приказ на меѓугрупната споредба на просечната возраст помеѓу ЦФ и здравите пациенти во НУЛТА ВРЕМЕ е дадена во Табела 73 и График 61.

**Табела 73. Меѓугрупна споредба во А2 примерок - возраст во НУЛТА ВРЕМЕ**

Група	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
ЦФ	11,60	30	4,25	6	17
здрави	11,27	30	3,62	6	17
Вкупно	11,43	60	3,92	6	17

Mann-Whitney U Test  $Z=0,161$   $p=0,872$

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

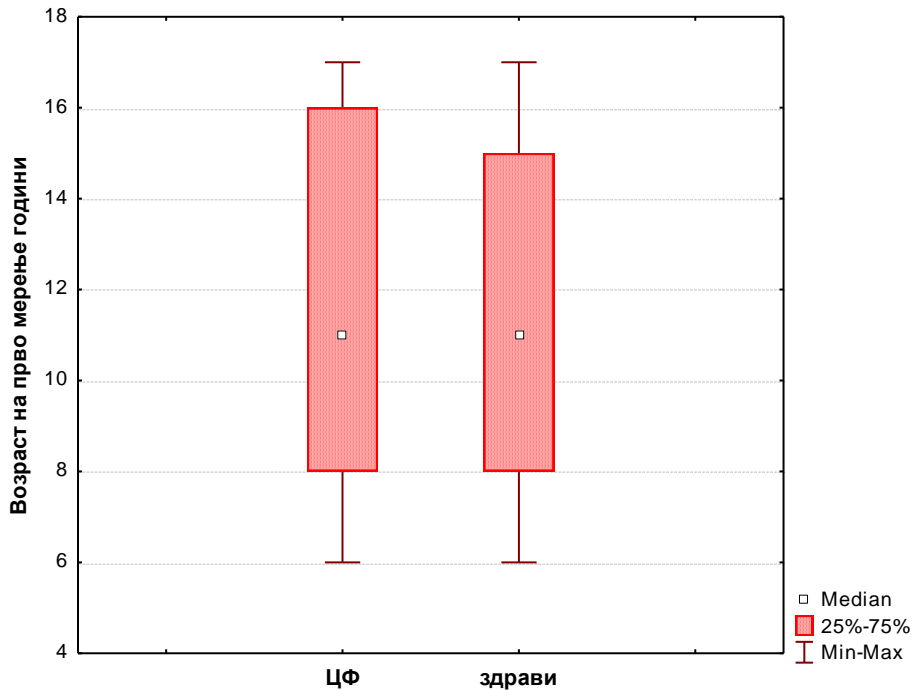
Согласно анализата на медијаната (IQR) прикажана во Табела 74 и График 61, педесет посто од пациентите од испитуваната група со ЦФ се постари од 11 години за Median (IQR)=11 (8-16), а 50% од учесниците во контролната група на здрави испитаници се постари од 11 години за Median (IQR)=11 (8-15). И во двете групи, 75% од испитаниците биле на помлади од 16 v.s. 15 години (Табела 74).

**Табела 74. Медијана (IQR) на А2-примерок по возраст и групи во НУЛТА ВРЕМЕ**

Групи	N	перцентили			IQR
		25th	Медиана 50th (Median)	75th	
ЦФ	30	8	11	16	8
здрави	30	8	11	15	7
Вкупно	60	8	11	16	8

Меѓугрупната споредба на просечната возраст во НУЛТО ВРЕМЕ на пациентите со ЦФ и на здравите испитаници е прикажана на График 61 подолу во текстот.

**График 61. Меѓугрупна споредба во А2 примерок - возраст во НУЛТА ВРЕМЕ**



### **7.9.1.2. ВОЗРАСТ – меѓугрупна споредба – ЕДНА ГОДИНА**

Просечната возраст на испитаниците во А2 дел од истражувањето по ЕДНА ГОДИНА изнесува  $12,4 \pm 3,9$  години со минимална возраст од 7 години и максимална возраст од 18 години, и со 50% од испитаници постари од 12 години (Табела 75 и Табела 76). Во испитуваната групата на пациенти со ЦФ просечната старост изнесува  $12,6 \pm 4,2$  години, а во контролната група на здрави пациенти таа изнесува  $12,4 \pm 3,9$  години. Анализата укажа дека минималната и максималната возраст на пациентите во групата со ЦФ т.е. во групата на здрави испитаници е иста и изнесува 7 v.s. 18 години. Тестираната разлика помеѓу просечната возраст во двете групи по ЕДНА ГОДИНА, за  $p > 0,05$ , не укажа на сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test  $Z=0,162$   $p=0,874$ ). Табеларниот приказ на дескриптивната анализа на ЦФ и здравите пациенти според возраст по ЕДНА ГОДИНА е дадена во Табела 75, Табела 76 и График 62.

**Табела 75. Меѓугрупна споредба на А2 примерок - возраст по ЕДНА ГОДИНА**

Група	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
<b>ЦФ</b>	12,60	30	4,25	7	18
<b>здрави</b>	12,27	30	3,62	7	18
<b>Вкупно</b>	12,43	60	3,92	7	18

Mann-Whitney U Test Z=0,162 p=0,874

\* сигнификантно за p<0,05

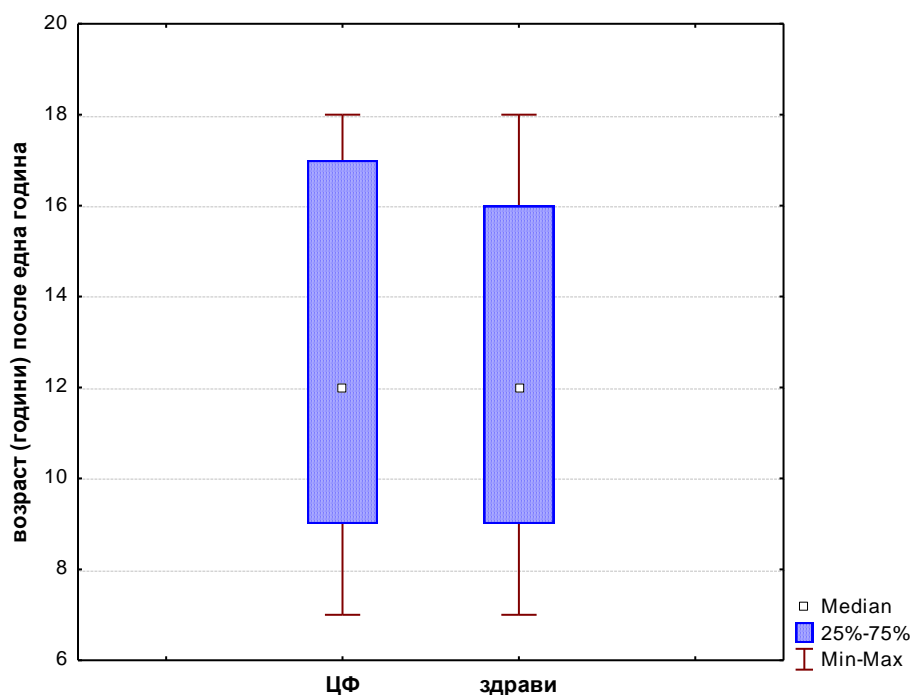
Согласно анализата на медијаната (IQR) прикажана во Табела 76 и График 62, во испитуваната група, 50% од пациентите со ЦФ односно здравите испитаници се постари од 12 години за Median (IQR)=12 (9-17) v.s. Median (IQR)=12 (9-16). Во испитуваната односно контролната група, 75% од испитаниците биле помлади од 17 v.s. 16 години (Табела 76).

**Табела 76. Медијана (IQR) на А2-примерок по возраст по ЕДНА ГОДИНА**

Групи	N	перцентили			IQR
		25th	Медиана 50th (Median)	75th	
<b>ЦФ</b>	30	9	12	17	8
<b>здрави</b>	30	9	12	16	7
<b>Вкупно</b>	60	9	12	17	8

Меѓугрупната споредба на просечната возраст на пациентите со ЦФ и на здравите испитаници, по ЕДНА ГОДИНА, е прикажана на График 62 подолу во текстот.

**График 62. Меѓугрупна споредба во А2 примерок - возраст по ЕДНА ГОДИНА**



### 7.9.2. Анализа на А2-испитувана група според генотип класификација

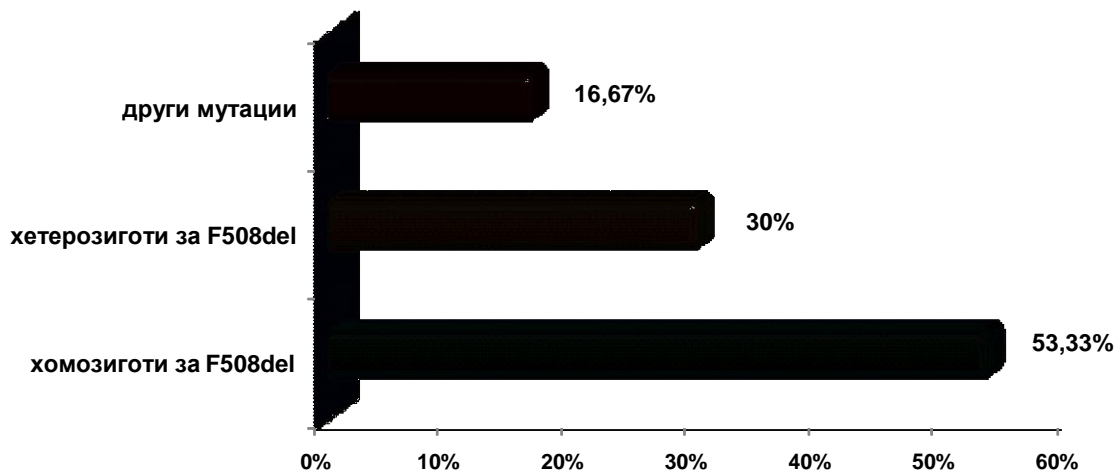
Преку стандардизирана постапка на докажување на болеста, испитаниците од групата со ЦФ се поделени во три групи на најчести мутации и тоа: а) хомозиготи за F508del; б) хетерозиготи за F508del; и в) други мутации.

**Табела 77. Дескриптивна анализа на групата со ЦФ по генотип класификација**

Генотип класификација во група со ЦФ		Вкупно
хомозиготи за F508del	Број	16
	%	53,33%
хетерозиготи за F508del	Број	9
	%	30%
други мутации	Број	5
	%	16,67%
Вкупно	Број	30
	%	100%

Дескриптивната анализа на испитуваната група со ЦФ, според генотип класификацијата на најчести мутации укажа дека најмногубројни или застапени со 16 (53,3%) се испитаниците со хомозиготи за F508del, следени со 9 (30%) кои имаат хетерозиготи за F508del и 5 (16,7%) со други мутации (Табела 77 и График 63).

**График 63. Дескриптивна анализа на групата со ЦФ по генотип класификација**



## ПОМИНАТА ДИСТАНЦА ПРИ 6MWT

Кај испитаниците од групата ЦФ и контролната група на ЗДРАВИ, при аплицирање на 6MWT тест, мерена е дистанцата во метри која испитаниците ја поминале во предвиденото време од 6 минути одејќи со вообичаена брзина и спретност по обележан коридор долг 25 метри. Ивредувањето на 6MWT тест е направено во две времиња и тоа: а) НУЛТА; и б) ЕДНА ГОДИНА.

### 7.9.3. Анализа на 6MWT во две времиња – групи ЦФ и ЗДРАВИ

Во рамките на 6MWT тест, направена е анализа на дистрибуцијата на поминатата дистанца во метри и тоа во две времиња во испитуваната и контролната група (Табела 78). Анализата укажа на нормална дистрибуција на фреквенциите во НУЛТА ВРЕМЕ и ЕДНА ГОДИНА и во групата со ЦФ за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,9803$ ,  $p=0,8329$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9739$   $p=0,6503$  и во групата на ЗДРАВИ за Shapiro-Wilk  $W=0,9238$

$p=0,0337$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,9332$ ,  $p=0,0543$  поради што се применети параметарски тестови.

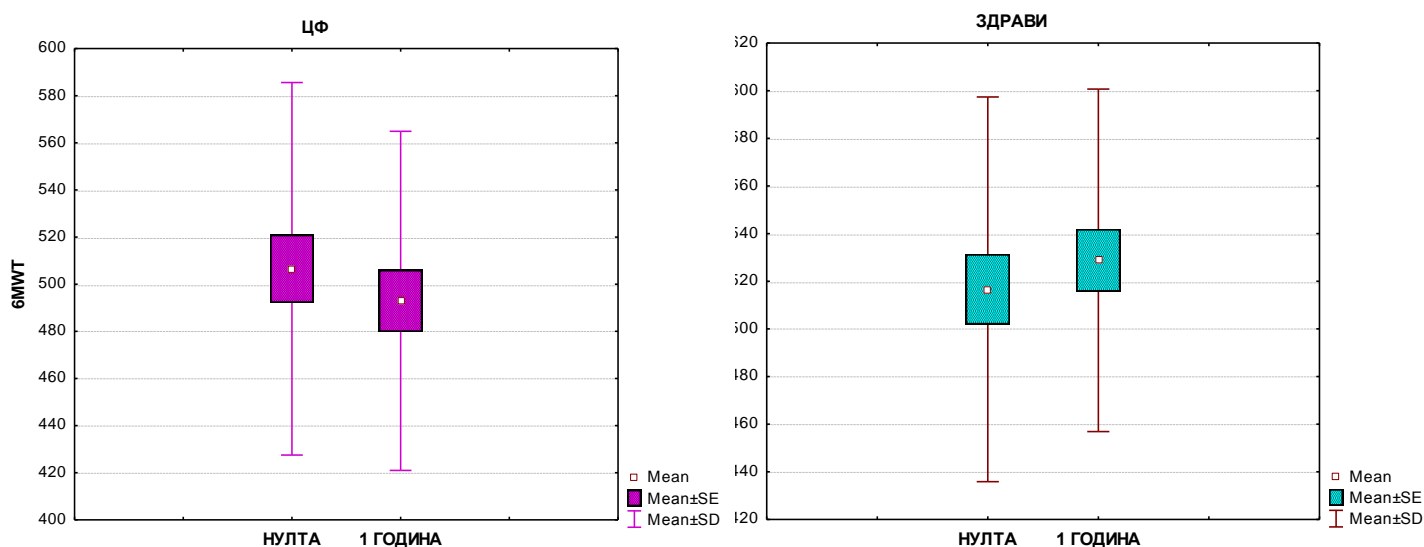
**Табела 78. Анализа на ЦФ и ЗДРАВИ според 6MWT во две мерења**

Време на мерење	Број (N)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Deviation)	P
<b>ЦФ</b>						
нулта	30	370	675	506,57	79,05	T-test for dependent samples: $t(29)=3,4045$ $p < 0.0019^*$
1 година	30	355	633	492,93	71,96	
<b>ЗДРАВИ</b>						
нулта	30	403	650	516,63	80,75	T-test for dependent samples: $t(29)=-3,7136$ $p < 0.0009^*$
1 година	30	415	640	528,81	71,89	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Во групата со ЦФ, просечната помината дистанца при 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $506,6 \pm 79,1$  а по ЕДНА ГОДИНА таа опаѓа до просечна вредност од  $492,9 \pm 71,9$ . Минималната односно максималната вредност во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува 370 v.s 675, а по ЕДНА ГОДИНА изнесува 355 v.s 633. За  $p < 0,05$ , утврдена е сигнификантна разлика во просекот на 6MWT помеѓу НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА (T-test for dependent samples:  $t(29)=3,4045$   $p < 0.0019$ ) (Табела 78 и График 64) во прилог на НУЛТА ВРЕМЕ со просечна разлика од  $13,63 \pm 21,9$ .

**График 64. Анализа на групи ЦФ и ЗДРАВИ според 6MWT во две мерења**





Во групата на ЗДРАВИ, просечната помината дистанца при 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ изнесува  $516,6 \pm 80,7$  а по ЕДНА ГОДИНА расте до просечна вредност од  $528,8 \pm 71,9$  (Табела 78 и График 64). За  $p < 0,05$ , во групата на ЗДРАВИ утврдена е сигнификантна разлика во просекот на 6MWT помеѓу НУЛТА и ЕДНА ГОДИНА (T-test for dependent samples:  $t(29) = -3,7136$   $p < 0,0009$ ) (Табела 78 и График 64) во прилог на 1 ГОДИНА со просечна разлика од  $-12,17 \pm 17,94$ .

Направена е меѓугрупна споредба на разликата во просекот на 6MWT помеѓу пациентите од групите со ЦФ и групата ЗДРАВИ и тоа поединечно, во НУЛТА и по 1 ГОДИНА (Табела 79).

**Табела 79. Споредба на 6MWT кај ЦФ и ЗДРАВИ во две времиња**

T-test for independent samples	НУЛТА	1 ГОДИНА
t-test	(-0,488)	(-1,931)
df	58	58
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,627	0,058

а. Групна варијабла: ЦФ / ЗДРАВИ

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

При имплементацијата на 6MWT во НУЛТА ВРЕМЕ и по 1 ГОДИНА, поединечната меѓугрупна споредба, за  $p > 0,05$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ЦФ и ЗДРАВИ) и тоа за: а) НУЛТА ВРЕМЕ - ГОДИНА (T-test for independent samples:  $t(58) = -0,488$   $p < 0,6274$ ) и б) 1 ГОДИНА - (T-test for independent samples:  $t(58) = -1,931$   $p < 0,0583$ ) (Табела 79).

#### 7.9.4. Анализа на 6MWT по генотип во две времиња – група ЦФ

Во рамките на истражувањето направена е поделба на пациентите со ЦФ на три групи на најчести генотипски мутации и тоа: а) хомозиготи за F508del; б) хетерозиготи за F508del; и в) други мутации. Направена е споредба на вредности од 6MWT во две мерења (НУЛТА и 1 ГОДИНА) според генотипски мутации. Во НУЛТА ВРЕМЕ, просечните вредности на 6MWT во трите групи изнесуваат консеквентно  $503,1 \pm 71,4$  (382-675) v.s  $486,8 \pm 82,6$  (370-603) v.s  $553,2 \pm 94,3$  (411-655) (Табела 80).

**Табела 80. Споредба на бМWT во две мерења според генетски мутации кај ЦФ**

Време на мерење	Генотип	Број (N)	бМWT			p
			Просек (Mean)	Стандардна девијација (SD)	min-max	
Нулта	хомозиготи за F508del	16	503,12	71,38	382-675	One way ANOVA: F=0,181, df=27 p=0,322
	хетерозиготи за F508del	9	486,78	82,63	370-603	
	други мутации	5	553,20	94,33	411-655	
1 години	хомозиготи за F508del	16	487,06	67,75	380-633	One way ANOVA: F=2,108, df=27 p=0,141
	хетерозиготи за F508del	9	472,11	69,23	355-575	
	други мутации	5	549,20	75,30	430-620	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Анализата на варијанса кај трите анализирани генотипови, за  $p > 0,05$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика меѓу просеците на бМWT и тоа: а) во НУЛТА ВРЕМЕ - One way ANOVA: F=0,181, df=27  $p=0,322$ ; б) 1 ГОДИНА - One way ANOVA: F=2,108, df=27  $p=0,141$  И во двете времиња на мерење несигнификантно највисок просек на бМWT имат другите мутации следно со хомозиготи за F508del и хетерозиготи за F508del

## **ФОРСИРАН ЕКСПИРАТОРЕН ВОЛУМЕН - FEV1%**

Кај испитаниците од групата ЦФ направена е спирометриска проценка на Форсиран експираторен волумен во 1 секунда (FEV1%) во две времиња и тоа: а) НУЛТА; и б) ЕДНА ГОДИНА. FEV1% претствува форсиран експираторен волумен во 1 секунда кој укажува на стадиумот на болеста кај ЦФ

### **7.9.5. Анализа на FEV1% во две времиња – групи ЦФ**

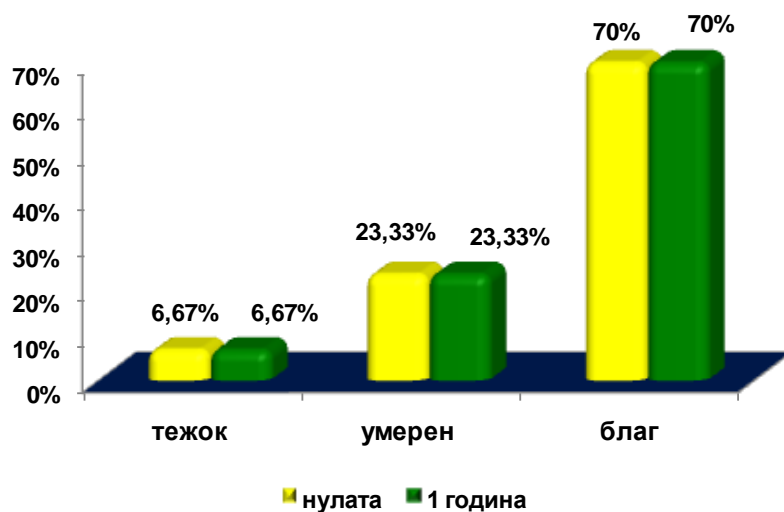
Согласно добиените вредности на FEV1% испитаниците во групата со ЦФ се поделени во три групи и тоа: а)  $FEV1\% \geq 80\%$  - благ стадум на болеста; б)  $50\% \leq FEV1\% < 79\%$  - умерен стадум на болеста и в)  $FEV1\% \leq 49\%$  - тежок стадум на болеста.

**Табела 81. Стадиум на ЦФ според FEV1% во две времиња**

Стадиум на ЦФ според FEV1%		време на мерење	
		НУЛТА	1 ГОДИНА
благ стадум	Број	21	21
	%	70%	70%
умерен стадум	Број	7	7
	%	23,33%	23,33%
тежок стадум	Број	2	2
	%	6,67%	6,67%

Дескриптивната анализа на двете групи според стадиумот на болеста базиран на висината на FEV1% укажа дека и во НУЛТА и 1 ГОДИНА испитаниците го задржуваат истиот стадиум и тоа; 1) тежок стадиум на болеста 2 (6,67%); 2) 7 (23,3%) умерен стадиум и 21 (70%) благ стадиум на болеста (Табела 81 и График 65).

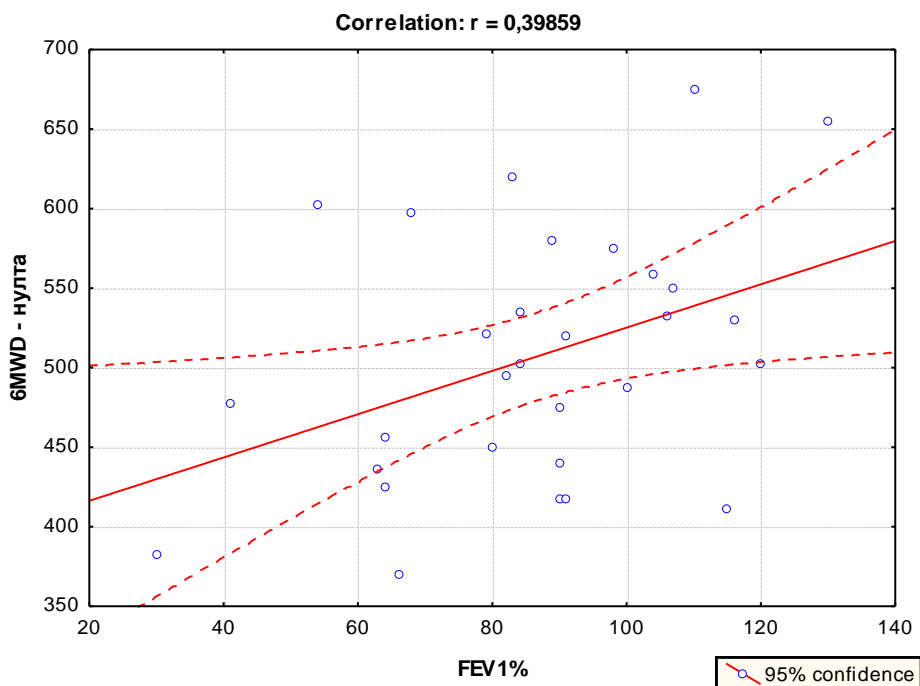
**График 65. Стадиум на ЦФ според FEV1% во две времиња**



### 7.9.6. Корелација помеѓу 6MWT и FEV1% во две времиња – групи ЦФ

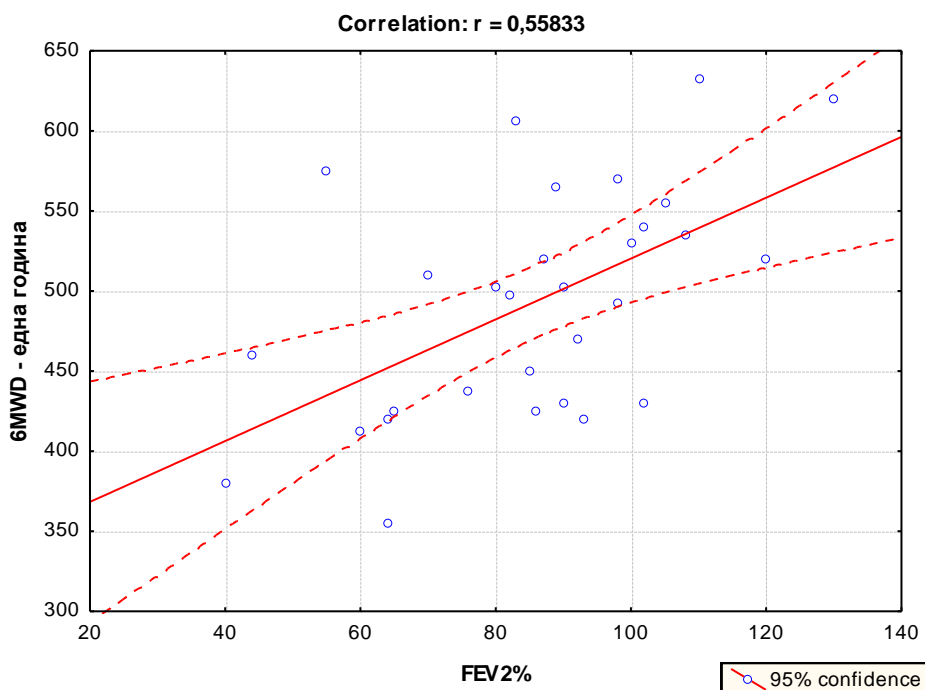
Кај испитаниците со ЦФ анализирана е меѓусебната поврзаност (корелацијата) помеѓу FEV1% и 6MWT во две мерења и тоа НУЛТА и 1 ГОДИНА. Во НУЛТА ВРЕМЕ, утврдена е умерена позитивна линеарна корелација помеѓу FEV1% и 6MWT (Pearson Correlation:  $r=0,3986$   $p<0,05$ ). Анализата укажа дека во НУЛТА ВРЕМЕ, со зголемувањето на FEV1% сигнификантно се зголемува и 6MWT (График 66).

График 66. Корелација помеѓу FEV1% и 6MWT кај ЦФ во нулта време



Анализата на 1 ГОДИНА, утврдена е јака позитивна линеарна корелација помеѓу FEV% и 6MWT (Pearson Correlation:  $r=0,5583$   $p<0,05$ ). Анализата укажа дека после 1 ГОДИНА, со зголемувањето на FEV1% сигнификантно се зголемува и 6MWT (График 67).

График 67 . Корелација помеѓу FEV1% и 6MWT кај ЦФ на една година



## КИСЛОРОДНА САТУРАЦИЈА

Кај испитаниците од испитуваната група со ЦФ, мерена е кислородната сатурација во проценти во три мерења и тоа: а) пред тест; б) 1 минута по тест; и в) 5 минути по тест и тоа во НУЛТА ВРЕМЕ и по 1 ГОДИНА.

### 7.9.7. Анализа на кислородна сатурација – група ЦФ

Анализата на дистрибуцијата на добиените проценти за кислородна сатурација во трите мерења во НУЛТА и 1 ГОДИНА укажа на отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите за консеквентно Shapiro-Wilk  $W=0,7979$ ,  $p=0,0006$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,6361$   $p=0,00001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,7122$   $p=0,00001$  односно Shapiro-Wilk  $W=0,7979$ ,  $p=0,0006$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,6566$   $p=0,00001$  v.s. Shapiro-Wilk  $W=0,7157$   $p=0,00001$  поради што во понатамошната анализа се применети непараметарски тестови.

Табела 82. Анализа на група со ЦФ по кислородна сатурација во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ и 1 ГОДИНА

Време на мерење	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација Std. Deviation	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
<b>НУЛТА</b>								
пред тест	30	97,17	2,21	90	99	96	98	99
1 минута	30	97,83	1,98	90	99	98	99	99
5 минути	30	97,60	2,11	90	99	96	99	99
<b>1 ГОДИНА</b>								
пред тест	30	97,17	2,21	90	99	96	98	99
1 минута	30	97,77	2,03	90	99	98	99	99
5 минути	30	97,57	2,16	90	99	96	99	99

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=4,000  $p=0,1354$  - нулта време

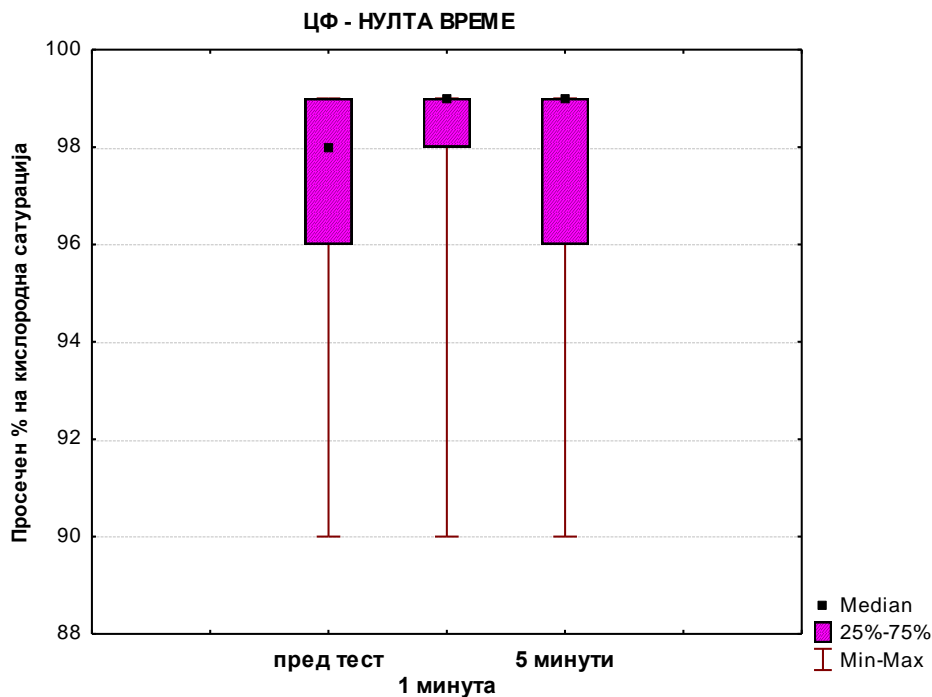
Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=2,9589  $p=0,2278$  – 1 ГОДИНА

Во групата со ЦФ во НУЛТА ВРЕМЕ просечната вредност на кислородната сатурација во проценти ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ изнесува консеквентно  $97,2 \pm 2,2$  v.s  $97,8 \pm 1,9$  v.s  $97,6 \pm 2,1$ . Минималната односно максималната вредност во сите три

времиња на мерење е иста и изнесува 90 v.s 99. Анализата покажа дека кај 50% од пациентите во ЦФ, просечниот број на проценти на кислородна сатурација бил; а) над 98 во ПРЕД ТЕСТ – Median (IQR)=98 (96-99); б) над 99 по 1 МИНУТА – Median (IQR)=99 (96-99); и в) над 99 по 5 МИНУТИ – Median (IQR)=99 (96-99).

За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика меѓу просечниот процент на кислородна сатурација во трите мерења во НУЛТА ВРЕМЕ (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=4,000  $p=0,1354$ ). Просечниот процент на кислородна сатурација бил несигнификантно најголем после 1 МИНУТА следено со после 5 МИНУТИ (Табела 82 и График 68).

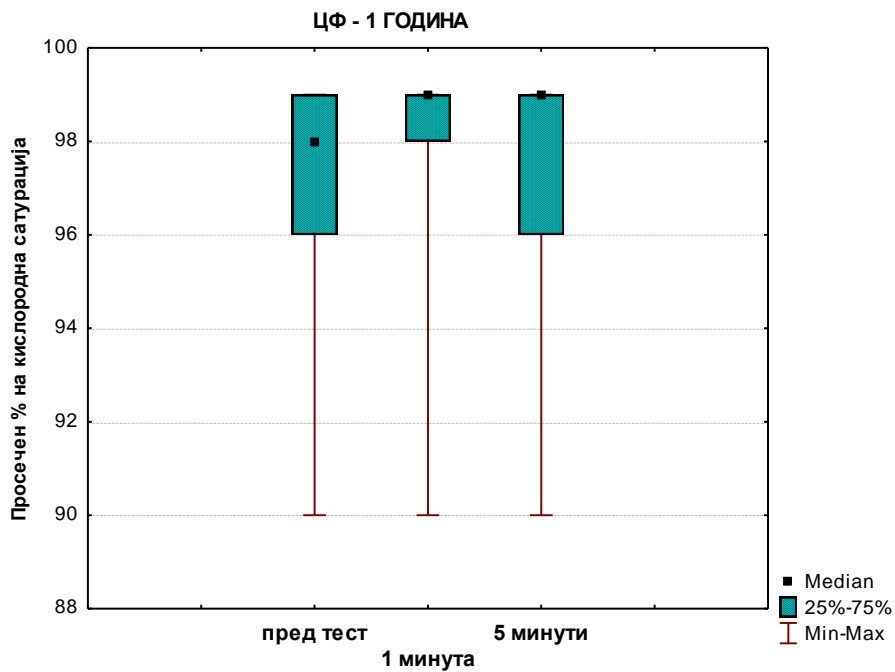
**График 68. Анализа ЦФ по кислородна сатурација во три мерења – НУЛТА ВРЕМЕ**



Во групата со ЦФ по 1 ГОДИНА просечната вредност на кислородната сатурација во проценти ПРЕД ТЕСТ, 1 МИНУТА, и 5 МИНУТИ изнесува консеквентно  $97,2 \pm 2,2$  v.s  $97,8 \pm 2,0$  v.s  $97,6 \pm 2,2$ . Минималната односно максималната вредност во сите три времиња на мерење е иста и изнесува 90 v.s 99. Анализата покажа дека кај 50% од пациентите во ЦФ, просечниот број на проценти на кислородна сатурација бил; а) над 98 во ПРЕД ТЕСТ – Median (IQR)=98 (96-99); б) над 99 по 1 МИНУТА – Median (IQR)=99 (98-99); и в) над 99 по 5 МИНУТИ – Median (IQR)=99 (96-99).

За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика меѓу просечниот процент на кислородна сатурација во трите мерења после 1 ГОДИНА (Fridman test:  $N=30$  Chi-Square (2)=2,9589  $p=0,2278$ ). Просечниот процент на кислородна сатурација бил несигнификантно најголем после 1 МИНУТА следено со после 5 МИНУТИ (Табела 82 и График 69).

**График 69. Анализа на ЦФ по кислородна сатурација во три мерења – 1 ГОДИНА**



## 8. ДИСКУСИЈА

### МУСКУЛНА ДИСТРОФИЈА DUCHENNE

Испитуваната група момчиња со ДМД беше на возраст од 5-12 години односно  $6,4 \pm 1,7$  години во нулта време на почетокот на студијата. Според типот на мутација во генот за дистрофин класификацијата на најчести мутации укажа дека 17 (56,7%) од испитаниците се со делеции, следни 7 (23,3%) имаат дупликации и кај 6 (20%) испитаници постојат точкести мутации. Дистрибуцијата според типот на генетските мутации во нашата испитувана група се совпаѓа со податоците од мета анализите на територијата на Европа. Во студии со голем број испитаници како во терциерните невромускулни центри во Италија, според Pane (55) најчести се делециите со 70%, додека точкестите мутации се застапени со 23% и дупликациите се преостанатите 7% од случаите. Во глобалната база на TREAT-NMD најновите податоци од 2017 година покажуваат дека кај 5682 пациенти 86 % од мутациите се делеции со различна големина, 14% се дупликации. 1445 пациенти имале различни мутации со помал опсег- помали од еден егзон (56).

Во нашето испитување, контролната група здрави момчиња беше на возраст од 5 до 12 години на почетокот на студијата или средна возраст  $6,4 \pm 1,8$ . Кај обете групи ДМД и здрави испитаници 75 % од испитаниците беа на возраст од 5 до 8 години односно 6 до 10 години при следното мерење по 1 година, што беше значајно за интерпретација на постигањата во однос на рана возраст и почетна експресија на болеста. Антропометриските податоци покажаа дека висината кај обете групи испитувана ДМД и контролна значајно се зголемила од нулта мерење до првото мерење (обете групи испитаници статистички значајно пораснале во тек на 1 година). Момчињата од ДМД групата пораснале просечно за 5,44 см во тек на една година а здравите момчиња 5,81 см. (Во рамки на една година не е забележано отстапување во растот кај ДМД момчињата кои се на континуирана терапија со гликокортикоиди). Во однос на телесната тежина на почеток на студијата кај испитуваната група се бележи средна вредност од 25,23 кг во однос на 25,60 кг кај контролната група. Нема значајно отстапување и по една година кога кај ДМД средна ТТ изнесува 28,67 кг а кај здрави 29,05кг. ( Во рамки на една година не е забележано отстапување во ТТ кај ДМД момчињата кои се на континуирана терапија со гликокортикоиди ). Според наведеното



и БМИ кај обете групи во двете мерења нема значајна разлика и отстапувања. Иницијално кај ДМД групата среден БМИ изнесува  $17,6 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$  а кај здравите испитаници просечниот БМИ изнесува  $16,9 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ . Толкувањето на добиените вредности на БМИ е согласно со класификацијата на СЗО (WHO Growth reference 5-19 years) и тоа: а) БМИ < 18,5 (недоволна тежина); б) БМИ 18,5-24,9 (нормална тежина); в) БМИ 25,0-29,9 (прекумерна тежина) и г) БМИ 30,0-34,9 (дебелина). Вредноста на просечниот БМИ на испитаниците од двете групи укажува на нивна просечно нормална тежина. При испитување по 1 година во групата со ДМД, просечниот БМИ бил  $18,4 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ , а кај здравите испитаници просечниот БМИ изнесувал  $17,6 \pm 2,3 \text{ kg}$ . Антропометриските податоци кај обете групи – ДМД и контролна група зборуваат за нормален раст во висина и тежина и немаат статистички значајни отстапувања од нормалните вредности според возраста.

Податоци од литературата укажуваат на промена во антропометриските параметри под влијание на кортикостероидната терапија, во зависност од времето на нејзиното воведување, дневната доза и долготрајноста на лекувањето.

Нашата група пациенти, поради раната возраст, минималната препорачана дневна доза кортикостероиди и сè уште раниот период на третман (75% од испитаниците се под 8 години возраст), има постигања во растот во нормални граници, нема значајно зголемување на телесната тежина и БМИ во периодот до 8 години споредено со нормално растење без примена на кортикостероиди (57, 58). Тие би се очекувале во периодот на долготрајниот третман и со повисоки дози. Нашите наоди се во согласност со наодите на Griggs (59) според кои најмалку несакани ефекти при подобра мускулна сила се јавуваат на доза од 0,3 до 0,75 мг/кгТТ во првата година од третманот.

### **Витални параметри**

При изведување на тестовите кај здрави деца, виталните параметри покажуваат варијации очекувани според нивната возраст и нормална секојдневна физичка активност. Срцевиот ритам ја постигнува максималната брзина во тек на изведување на тестот, тој е повисок од вредностите измерени во мирување поради физичкото оптоварување. Се рапортира и до 40% забрзување на пулсот при 6MWT во однос на мирување, зависно од возраста и телесната тежина. Женските индивидуи реагираат со поголемо забрзување на пулсот во однос на машките, како и адолесцентите повеќе од децата до 7 години возраст (6,7). Бројот за респирации незначајно се менува кај

здравите индивидуи, со забрзување при изведување на тестот. Кислородната сатурација одредувана со пулс оксиметар транскутано покажува мали варијации во границите на нормалните вредности. Средниот артериски притисок по изведениот тест може да порасне до 7% во однос на истиот притисок при мирување.

Во нашето испитување, пациентите со ДМД и здравите испитаници покажаа несигнификантно забрзување на пулсот и бројот на респирации во 1 минута по изведениот тест и нивно намалување по 5 минути период на одмор.

Изведувањето на 6MWT на почетокот од студијата и по 1 година не укажа на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ДМД и здрави) во однос на просечната вредност на систолниот и дијастолниот притисок за  $p > 0,05$ .

Анализата на меѓусебната зависност помеѓу базичниот 6MWT и генотипската класификација на пациентите со ДМД укажа на постоење на незначајна линеарна позитивна корелација (Spearman Rank Order Correlation:  $R=0,011$ ,  $p > 0,05$ ). Не е најдена статистички значајна разлика во поминатата дистанца според генетската детерминанта кај различните групи мутации.

Анализата на антропометриските податоци и виталните параметри бележи поголеми варијации замајки ги предвид карактеристиките на возрасните групи.

Во групата на ДМД со пациенти  $< 7$  години утврдена е умерена и слаба зависност помеѓу 6MWT и висината (Pearson  $r=0,39$ ), пулсот (Pearson  $r=0,38$ ) и систолниот притисок (Pearson  $r=-0,22$ ). Во групата  $\geq 7$  години согледана е јака корелација помеѓу 6MWT и висината (Pearson  $r=-0,60$ ), тежината 60 (Pearson  $r=-0,56$ ); БМИ (Pearson  $r=-0,57$ ) и систолниот притисок; и умерена корелација со дијастолен притисок (Pearson  $r=-0,56$ ). Сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ ) меѓу вредноста на корелациите помеѓу двете возрасни групи е утврдена меѓу 6MWT и возраста ( $p=0,036$ ) во прилог на  $\geq 7$  години, висината ( $p=0,001$ ) во прилог на  $\geq 7$  години; тежината ( $p=0,004$ ) во прилог на  $\geq 7$  години и пулсот ( $p=0,009$ ) во прилог на  $< 7$  години.

### **Дистанца помината за 6 минути**

Во групата со ДМД, просечната помината дистанца при 6MWT во нулта време изнесува  $352,8 \pm 56,9$  за возраст од 5 до 11 години, а по една година таа слабо расте до просечна вредност од  $359,1 \pm 72,4$ . Во наредните мерења по 2 односно 3 години

поминатата дистанца, во оваа група опаѓа и изнесува консеквентно  $354,3 \pm 92,6$  vs.  $325,7 \pm 101,5$ . Во групата здрави, просечната помината дистанца при 6MWT во нулта време изнесува  $457,7 \pm 64,9$  а по една година расте до просечна вредност од  $488,2 \pm 69,7$ . Според наведеното, поминатата дистанца е во благ пораст од петтата до седмата година (побрзо одење, подолга дистанца се поминува за 6 минути). Според возраста на испитаниците опфатена во нашето испитување добиваме резултати што се компарабилни со оние на Henricson (60) каде што дистанцата изнесува 352 кај ДМД и 623 кај здрави индивидуи на возраст од 4 до 12 години и Mazzone (61) каде што кај пациенти на возраст 5 до 13 години со ДМД е измерена средна дистанца за 6 минути од 383,8 м. Апсолутните вредности на поминатата дистанца за 6 минути се во благ пораст во првата и втората година кај испитуваната група а во значаен пораст кај контролната група здрави испитаници. Дистанцата може да се изразува и преку проценти од предвидената користејќи модели на пресметување кои се општо прифатени и ги земаат предвид и антропометриските податоци во пресметување и предвидување на моторните перформанси. На тој начин би се направила диференцијација на нормалниот раст и развој од оној под влијание на вклучена терапија.

### **Шест минутен тест на одење кај пациентите со мускулна дистрофија во тек на 3-годишно следење**

Во ДМД групата од најрана возраст 5 години постигањата се подобруваа со возраста од 6 до 7 и понекаде 8 години по што следуваа ослабување и забавување на моторните функции. Во споредба со здравите врсници, апсолутните вредности беа значително помали и опаѓаа со времето (на контролата по 1 година) . Должината на поминатата дистанца е пократка кај постари од 8 години.

Италијанските автори рапортираат промена по 12 месеци од првата проценка во функционалните тестови за 6 мин. со средна вредност, која при првото мерење изнесува 383,8метри, а при второто 345 метри, со намалување на дистанцата за 38метри кај 107 пациенти на возраст од 5 до 13 години (61,62).

Rape (63) прикажува 378м средна вредност на помината дистанца за 6 мин. и 325 м по првата година со намалување на дистанцата за 53 м.

Во нашата испитувана група во првите 12 месеци има благо подобрување на поминатата дистанца за 7 м средна вредност, кое се должи на возраста на пациентите во групата доминантно под 7 години.

Поради тоа споредбите беа понатаму продлабочени меѓу подгрупи по возраст под и над 7 години, според перформанси на почеток на студијата како и помината дистанца во нулта време под и над 350м како и според генетскиот код.

За групите <7 години, анализата укажа на зголемување на просечните вредности на 6MWT на 1 и 2 години, па нејзино намалување во третата година на следење. Промената во просечното зголемување на вредноста на 6MWT од нулта до 2 години изнесува  $29,9 \pm 28,16$ . Дополнителната анализа укажа на промена со просечно намалување на вредноста на 6MWT од 2 до 3 година за  $-23,21 \pm 21,36$ . Сметајќи ја промената  $\pm 30$  метри за минимална статистички значајна во прогнозата на понатамошниот тек на болеста, не се предвидува загуба на мобилноста кај оваа возрасна група во следните 4 години (64). Во групата  $\geq 7$  години, анализата укажа на континуирано намалување на вредностите на базичниот 6MWT во сите четири времиња на мерење. Дополнителната анализа укажа на промена во просечното намалување на вредноста на 6MWT од нулта до 3 години за  $-85,35 \pm 25,06$ . За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрасни групи (<7 години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на базичниот 6MWT во сите четири мерења (График 42).

Следењето на поминатата дистанца при 6-минутниот тест секоја година може да ги предвидува прогресијата на болеста и динамиката на слабеење на моторната функција. Намалување на поминатата дистанца за 30 метри во однос на претходната помината дистанца во период од 1 година се смета дека доведува до 10% ослабување на моторната функција годишно. Доколку разликата во поминатата дистанца кај еден пациент е поголема од 30 метри годишно, се смета дека во долготрајна прогноза загубата на мобилност би се појавила во рок од следните 4 години од нулта мерењето.

Во нашето испитување, разликата во поминатата дистанца годишно изнесуваше  $352,8 \pm 56,9$  во првата година,  $359,1 \pm 72,4$  во втората година,  $354,3 \pm 92,6$  во третата година. Значи во тек на следењето од 3 години кај возрасната група до 7 години нема клинички значајна загуба на моторна функција, т.е потврдуваме дека оваа разлика предвидува и сочувување на самостојната мобилност во следните 4 години.

Во групата  $\geq 7$  години, анализата укажа на континуирано намалување на вредностите на базичниот 6MWT во оваа возрасна група во сите четири времиња на мерење.

Дополнителната анализа укажа на промена во просечното намалување на вредноста на 6MWT од нулта до 3 години за  $-85,35 \pm 25,06$  што е предиктивно за загуба на самостојната мобилност во следните 4 години.

Наведените резултати се во корелација со известувањата на Pane (63), Mc Donald (64) Mazzone (65).

За  $p < 0,05$ , согледана е и сигнификантна разлика помеѓу двете возрастни групи ( $< 7$  години и  $\geq 7$  години) во однос на разликата на просечните вредности на базичниот 6MWT во сите четири мерења за: а) нулта (Mean difference test:  $p=0,0008$ ); б) 1 година (Mean difference test:  $p=0,0001$ ); в) 2 години (Mean difference test:  $p=0,0001$ ) и г) 3 години (Mean difference test:  $p=0,0001$ ) во прилог на повисоки вредности во групата  $< 7$  години.

Во рамките на анализата на 6MWT тестот, направена е поделба на пациентите со ДМД, според поминатата должина (м), на две групи и тоа  $< 350\text{м}$  и  $\geq 350\text{м}$ . Во групата 6MWT  $< 350\text{м}$ , анализата укажува на континуирано намалување на поминатата должина при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното намалување на поминатата должина, од нулта до 3 години изнесува  $-61,94 \pm 38,1$ . Кај испитаниците од групата 6MWT  $\geq 350\text{м}$ , анализата укажува на континуирано зголемување на поминатата должина при секое наредно мерење. Во оваа група, просечното зголемување на поминатата должина, од нулта до 3 години изнесува  $25,2 \pm 32,1$ . (График 43)

Според Mazzone (65) и Pane (66) момчињата со ДМД кои поминуваат над 350 м 6MWD ќе можат да ја одржат мобилноста во следните 4 години. Резултатите од нашата студија се во согласност со објавените и прогностички се потврдија во тек на студијата бидејќи во групата со овие иницијални постигања, следени во 3 години интервал не настана загуба на мобилноста кај овие испитаници.

Лонгитудиналното следење на пациентите во тек на 1, 2 и 3 години овозможи да се добијат индивидуални траектории на развојот на клиничката слика и да се идентификуваат индивидуални трендови на прогресија. Во нашата студија, како и во други студии каде што се следат пациентите од рана возраст има прогресивно подобрување на состојбата годишно до 7 - 8 години по што следи тренд на стагнација од 1 година и потоа следува опаѓање на должината на поминатата дистанца (67, 68). На тој начин се доби опис на текот на болеста во вид на тренд на подобрување, тренд на стагнација, тренд на бавна и тренд на брза детериорација (11).

## North Star Ambulatory Assessment

Момчињата со бМВД од најмалку 330м имат NSAA скор над 18/34 (65).

Според Messina и сор.(32) кај 107 момчиња на возраст 5 до 13 години временските функционални тестови биле:10MW/R тестот бил изведен од 3,6 до 17,4 секунди, Gowers за 1,41 до 27 секунди а NSAA од 4/34 до 34/34 средна вредност 24,2. бМВТ имал средна вредност 383метри т.е од 119.5метри до 546.2 метри за 6 мин. По една година следење вредностите на Gowers изнесувале од 2 до 31 сек., а вредностите на NSAA средна вредност 21,6 со пад на постигањата од 2,6 бодови годишно.

North Star групацијата (69) рапортира промени кај момчињата со ДМД кои примаат стероидна терапија во правец на намалување на скорот за 4 единици годишно по 7 години возраст, водејќи до 13/34 во периодот по полни 12 години. До 7 години возраст е регистриран пораст на NSAA скорот поради умерено подобрување на моторните перформанси, што се должи на природниот развој и на воведувањето на стероидната терапија по 5 години возраст. Побрзо опаѓање на функциите се бележи кај пациентите со делеција 51-53 отколку кај делеција 44-46 (63).

Според Maughw, клинички најдобри постигања на NSAA се помеѓу 6-7 години возраст кај пациентите на секојдневен режим на кортикостероиди. Постигањата на 12 години возраст опаѓаат на 50% (38).

Во нашата студија во тек на три години последователно следење се добиени средни вредности на NSAA 27,07...26,73...25,37...23,37 што би значело пад на перформансите за помалку од 1 единица годишно, што е согласно со возраста на пациентите и известувањата од литературата досега.

Повисок скор имаат децата на возраст до 7 години и во текот на следењето следат тренд на благо опаѓање со една единица годишно, за разлика од децата над 7 години кои имаат почетен понизок скор и следат тренд на поголемо опаѓање кое е во согласност и со рапортите за дадената возраст.

Значајна е позитивната меѓузависност на бМВТ и NSAA во текот на хронолошкото следење на пациентите со ДМД (70). Опаѓањето на моторните перформанси кај ДМД пациентите е поизразено и во секојдневното минимално оптоварување – одење по рамна подлога, кај оние што имаат и послаби перформанси од почетокот на следењето – имаат потешка клиничка слика и по-прогресивно ја губат моторната активност.

Повпечатливо од одењето опаѓаат движењата на проксималните мускулни групи, качувањето по скали, движењата на комбинација на моторна сила и координација следени преку NSAA.

NSAA го содржи Gowers временскиот тест според кој се прави следење на специфичните антигравитациски моторни функции. Тој се изведува со пролонгирање на времето за изведување од 7,5 до 11,05 секунди кај помалата возрасна група до 7 години со сè уште сочувани перформанси и со поголемо пролонгирање, а кај постарата возрасна група над 7 години возраст од 10,64 до 16,54 секунди. Опсегот на изведување на тестот бил од 1,2 до 29,4 секунди. Промената во тек на 1 година кај возрасна група од 8,48 години средна возраст изнесувала 2,96 секунди (71).

Во нашата студија, во тек на три години континуирано следењ, добиено е сигнификантно просечно продолжено траење на Gowers тестот: за 0,917 секунди во 1 година, за 1,333 секунди во 2 години, за 2,167 секунди во 3 години, што е во согласност со известувањата од литературата според возрасни групи.

Оние со подобри перформанси во почетокот на изведувањето имаат и поодржливи функции во текот на времето што потврдува дека има различна клиничка слика и прогресија на болеста.

### **Брзи временски тестови**

Тестот 10 минути одење кај испитуваната група момчиња со ДМД изнесуваше од 6 до 13 секунди при првата проценка.

Во групата со ДМД, анализата на 10-метарскиот тест на одење, укажа на континуирано растење при секое наредно мерење. Во нулта време вредноста на тестот изнесуваше  $8,45 \pm 1,9$  (6-13); на една година изнесуваше  $8,88 \pm 2,02$  (6-13); на две години изнесуваше  $9,52 \pm 2,0$  (6,5-14); а на три години изнесуваше  $10,17 \pm 2,3$  (7-15). Во литературата се известува за средно продолжување на времето за 1,9 секунди во првата година во зависност од возраста и почетните постигања.

Тестот 10 минути трчање кај испитуваната група изнесуваше од 5 до 10 секунди.

Анализата на 10-метарскиот тест на трчање, укажа на континуирано растење при секое следно мерење. Во нулта време вредноста на тестот изнесуваше  $6,88 \pm 1,63$  (5-10); по

една година изнесуваше  $7,15 \pm 1,69$  (4,5-11); на две години изнесуваше  $7,67 \pm 1,63$  (4,5-11); а на три години изнесуваше  $8,55 \pm 1,923$  (6-12).

Кратките временски тестови беа изведувани со постепено продолжување на времето т.е. регистрирана е намалена брзина на движење и продолжено време на изведување. Во сите анализирани пациенти по групи, сигнификантната разлика е во прилог на зголемување на просечното време на одење/трчање со текот на времето (при секое наредно мерење, времето е сигнификантно подолго од претходното) што е во корелација со стадиумот на болеста и степенот на прогресија (37, 72).

## **ЦИСТИЧНА ФИБРОЗА**

Анализираме помината дистанца при 6-минутен тест на одење кај пациенти со цистична фиброза во споредба со здрави индивидуи на возраст од 5 до 18 години. Машки испитаници беа 17 (56,67%), женски 13 (43,33%). Во нулта време на мерење возраста беше  $11,6 \pm 4,2$  години кај испитуваната група а во контролната група здрави пациенти таа изнесуваше  $11,3 \pm 3,9$  години.

Според генотипот хомозиготи за F508del беа 16 пациенти или 53,33%, 9 беа двојни хетерозиготи за F508del и друга мутација или 30%, а со други мутации беа 5 пациенти (16,67%). Во нулта време, просечните вредности на 6MWT во трите групи изнесуваа  $503,1 \pm 71,4$  (382-675) vs.  $486,8 \pm 82,6$  (370-603) vs.  $553,2 \pm 94,3$  (411-655). Анализата на варијанса кај трите анализирани генотипови, за  $p > 0,05$ , укажа на отсуство на сигнификантна разлика меѓу просеците на 6MWT. И во двете времиња на мерење несигнификантно највисок просек на 6MWT, т.е. најдобри перформанси имаа пациентите со другите мутации, потоа хомозиготите за F508del и потоа двојните хетерозиготи за F508del и друга мутација. Во литературата има малку податоци за асоцијација на генотипот кај пациентите со ЦФ и функционалните перформанси. Во повеќето случаи се земаат предвид белодробната болест, панкреасната инсуфициенција како и засегањето на други органи и системи во одредување на клиничката експресија на одредени мутации (52).

Во нашата студија на временско функционално оптоварување, вкупната помината дистанца, како и дистанцата помината секоја минута, кај пациентите со ЦФ беа со тренд на намалување, во споредба со здравите индивидуи каде што тие се во тренд на



пораств. Просечната помината дистанца при 6MWT кај пациентите со ЦФ во нулта време изнесуваше  $506,6 \pm 79,1$  метри а по една година таа опадна до просечна вредност од  $492,9 \pm 71,9$  метри. Во групата здрави испитаници, просечната помината дистанца при 6MWT во нулта време изнесуваше  $516,6 \pm 80,7$  метри а по една година порасна до просечна вредност од  $528,8 \pm 71,9$  метри. При изведувањето на 6MWT во нулта време и по 1 година, поединечната меѓугрупна споредба, не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ЦФ и здрави). Не се забележа ниту статистички значајна разлика помеѓу постигањата кај машки и женски индивидуи, како ни статистички значајна разлика меѓу пациентите со ЦФ и здравите испитаници, што зборува за сочувана адаптивност на ЦФ пациентите при умерено оптоварување. Овие добиени вредности се во согласност со известувањата на и Balfour-Lynn и Godfrey (50,52).

Перформансите при 6MWT кај пациентите со ЦФ се значајно пониски во однос на здравите индивидуи на иста возраст. Pereira (48) известува за дистанца кај 55 пациенти со ЦФ на средна возраст  $12.2 \pm 4.3$  години која изнесува  $547,2 \pm 80,6$  метри во однос на 185 здрави на иста возраст од  $11.3 \pm 4.3$  години кои поминале средна дистанца  $610.3 \pm 53.4$  м. Во тек на тестот O<sub>2</sub> сатурацијата останала стабилна, незначително била забрзана срцевата активност и бројот на респирации во минута кај сите испитаници.

Ziegler и соработниците (49) рапортираат за  $524.7 \pm 114.6$  м дистанца кај 75 пациенти со сочувана O<sub>2</sub> сатурација и  $595.4 \pm 75.5$  со намалување на O<sub>2</sub> сатурација кај 13 пациенти со ЦФ на возраст од 10 до 49 години. Сметаат дека O<sub>2</sub> под 96% во мирување и FEV<sub>1</sub>% под 40% укажуваат на влошување на респираторната функција и предвидуваат пад на O<sub>2</sub> сатурација по 6MWT. Lesser (73) прикажува  $468 \pm 68$  м кај ЦФ пациенти на возраст  $14.3 \pm 3.8$  години во споредба со здрави индивидуи кои поминале  $557 \pm 73$  м. Резултатите на нашите испитаници според возраста и постигањата при изведените тестови имаат блиски резултати со горенаведените студии.

Срцевата акција во тек на 6MWT не е статистички значајно засегната кај ЦФ пациентите во споредба со здравите индивидуи. Пораст на пулсот се мери и кај обете групи испитаници по завршување на тестот и тој се нормализира по времето по петтата минута одмор. Овие резултати се во согласност со претходно објавените. Ваков наод потврдува нормална дневна физичка активност без потреба од ограничувања или O<sub>2</sub> поддршка. Florencio (74) известува за благо забрзан пулс како резултат на реакција на симпатикус пред тест и по завршен тест. По краток период на закрепнување (во различни студии од 5 до 20 минути) настапува нормализирање на пулсот, кај

пациентите со ЦФ нешто побавно во однос на нормализирањето на пулсот кај здравите испитаници.

При изведување на 6MWT, значајна разлика се јавува во пад на O<sub>2</sub> сатурацијата кај пациентите со ЦФ и можна е појава на диспнеа за разлика од здравите индивидуи. Вака рапортираат повеќе автори, истакнувајќи ги степенот на засегање на пулмоналната функција, со потенцирање на опструктивната компонента во тек на движењето и појавата на хиперинфлација, особено кај пациентите кај кои имаме ниски вредности на првичниот FEV<sub>1</sub>%.

Досегашните известувања укажуваат на стабилна респираторна функција при оптоварување кај пациенти со ЦФ при почетен FEV<sub>1</sub>% > 90%. При опаѓање на вредностите на FEV<sub>1</sub>% се бележи и намалување на дистанцата помината за 6 мин. Лонгитудинално следење на минимална клинички значајна разлика во 6MWT може да служи за прогноза на текот на болеста како што е пад на O<sub>2</sub> сатурација под 90% кај претходно добри резултати, значајно забрзување на срцевата активност, појава на диспнеа, значајно скратување на поминатата дистанца за 6 минути за 30-50 метри. Опаѓање повеќе од 5% во O<sub>2</sub> сатурацијата во однос на почетната при изведување на тестот има значење за клиничката прогресија на болеста. Дистанцата изразена во апсолутна вредност помината за 6 минути е примарен параметар, потоа БМИ, т.е телесната тежина, висина и возраста имаат влијание заедно со кислородната десатурација при толкување на тестот. Варијациите во фреквенцијата на срцевата активност и дишење и појавата на диспнеа имаат значење во конечниот резултат, исто така. Кај здравите испитаници овие варијации во O<sub>2</sub> сатурацијата се помалку изразени за разлика од пулсот и респираторната фреквенција кои исто како и кај ЦФ пациентите имаат пораст. Сè додека O<sub>2</sub> сатурацијата во мирување изнесува над 96%, респираторната болест е стабилна (46).

Дескриптивната анализа на групите според стадиумот на болеста, базиран врз висината на FEV<sub>1</sub>% укажа дека и при првото испитување и по 1 година, испитаниците го задржуваат истиот стадиум и тоа: тежок стадиум на болеста кај 2 испитаници (6,67%); 7 лица (23,3%) се со умерен стадиум и 21 лице (70%) благ стадиум на болеста. Анализата покажува дека кај 50% од пациентите во ЦФ, просечната кислородна сатурација при почетното мерење била над 98% пред тест, над 99% по 1 минута и над 99% по 5 минути од изведувањето на тестот. Во истата група, при испитувањето по 1 година просечната вредност на кислородната сатурација во проценти пред тест, 1 минута и 5 минути изнесува 97,2±2,2 vs. 97,8±2,0 vs. 97,6±2,2. Анализирани е

меѓусебната поврзаност (корелацијата) помеѓу FEV1% и 6MWT во две мерења и тоа нулта и 1 година. Во нулта време, утврдена е умерена позитивна линеарна корелација помеѓу FEV1% и 6MWT. Анализата укажа дека во нулта време, при повисоки вредности на FEV1% сигнификантно се зголемува и 6MWT, кај 70% испитаници со лесен стадиум на болеста. Анализата по 1 година, исто така утврдува јака позитивна линеарна корелација помеѓу FEV1% и 6MWT и укажа дека по 1 година, со повисок FEV1% сигнификантно се зголемува и 6MWT. Слични вредности се добиени и при испитувањето на Heinzmann-Filho JP (75) каде што кај 35 пациенти на возраст  $11.3 \pm 3.8$ , промената на FEV1% во текот на една година изнесувала  $0.39 \pm 0.13\%$ .

Анализата кај нашите испитаници покажа дека кај 50% од пациентите со ЦФ, просечната кислородна сатурација била над 98% пред тест (96%-99%); над 99% по 1 минута (96%-99%); и над 99% по 5 минути (96%-99%).

За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу просечниот процент на кислородна сатурација во трите мерења во нулта време. Просечниот процент на кислородна сатурација бил несигнификантно најголем по 1 минута следено со по 5 минути.

Варијации од само 1% разлика во O2 сатурација се бележат кај стабилните пациенти со ЦФ при изведување на тестот и стабилен FEV1%. Позначаен пад во O2 сатурација при 6MWT како и појава на диспнеа укажуваат на посериозен степен на белодробна болест и ограничена секојдневна физичка активност. Овие параметри се разликуваат во однос на здравите испитаници. Кај пациентите со ЦФ кои имаат понизок FEV1% во период на изведување на тестот очекуваме потенцирање на опструктивната компонента во дишењето при оптоварување, појава на хиперинфлација, површни респирации и намалена оксигенација. Хроничната колонизација со *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cenocepacia* и *Staphylococcus aureus* може да биде дополнителен фактор за намалување на респираторниот капацитет.

Според изведениот тест, во нашата студија пациентите со блага или умерена форма на ЦФ поминуваат дистанца во време кое статистички не отстапува од времето на здрави индивидуи. Тие имаат пониски вредности на O2 сатурација во мирување, пад на сатурацијата при оптоварување, помала помината дистанца при 6MWT, но статистички незначајни во споредба со здравите испитаници на иста возраст. Адаптацијата на срцевата акција при оптоварување е исто така задоволителна во споредба со здрави индивидуи. Степенот на диспнеа предизвикана од оптоварувањето со 6-минутниот тест на одење е во тесна корелација со промената на кислородната

сатурација пред, за време и по изведениот тест. Значаен пад на O<sub>2</sub> сатурацијата се очекува кај пациентите со понизок FEV<sub>1</sub>% на почетокот на изведувањето на тестот, како и кај оние што поминуваат почетна дистанца помала од 500м. 6MWT има клиничко значење при детектирање на прогресијата на белодробна слабост кај овие пациенти, како и делегирање пациенти за трансплантација на белодробие.

## 9. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Со изведување на студијата се воспостави протокол за унифицирано следење на пациентите со ДМД во Република Македонија од моментот на поставување на дијагнозата и започнувањето терапија со гликокортикоиди, преку објективни мерки за проценка на исход според европските стандарди за неа и терапија.
2. Унифицирана е дијагностичката постапка со клиничка, лабораториска и генетска дијагноза, по што се вовеле првична функционална проценка со временски и функционални тестови: тест на 10 метри одење и трчање, временски Gowers тест, 6-минутен тест на одење и North Star Ambulatory Assessment.
3. Проценката во моментот на тестирање кај пациентите со ДМД од 5 до 7 години возраст укажа на еднакви моторни постигања во споредба со здравите врсници а адаптацијатата на виталните параметри беше без значајни отстапувања.
4. Проценката во моментот на тестирање кај пациентите со ДМД над 7 години возраст укажа на прогресивно статистички несигнификантно годишно намалување на дистанцата помината за 6 минути во согласност со слабеењето на моторните постигања, споредено со здравите врсници, а адаптацијатата на виталните параметри беше без значајни отстапувања.
5. Јасна позитивна меѓусебна корелација покажаа 6MWT како функционално-временско и NSAA како функционално оптоварување.
6. Проценета беше минимална клинички значајна разлика при изведен шест-минутен тест на одење кај пациентите со ДМД и ЦФ, која е со прогностичка важност за функционалноста на пациентот меѓу две мерења на годишен интервал.
7. ДМД пациентите во рана возраст под 7 години и оние со базична вредност на 6MWT над 350 метри имаат иницијално подобра прогноза за сочувување на моторните перформанси во следните 4 години.
8. Според вредноста на поминатата дистанца за 6 минути и кислородната десатурација по изведување на тестот беше оценет актуелниот стадиум на болеста на пациентите со ЦФ и тоа тежок стадиум на болеста кај 6,67% , кај 23,3% умерен стадиум и кај 70% благ стадиум на болеста.
9. ЦФ пациентите со иницијално FEV1 над 90% и O2 сатурација над 96% при оптоварување имаат проценка за актуелно стабилна белодробна болест.

10. Се направи корелација помеѓу типот на генетскиот дефект и постигањата при 6-минутниот тест на одење кај ДМД момчињата. Најдобри моторни перформанси во временски и временски-функционални тестови покажаа пациентите со точкести мутации потоа оние со дупликации, а потоа оние со делеции.
11. Кај ЦФ најдобри вредности на 6MWD покажаа пациентите со други мутации потоа пациентите хомозиготи за F508del и потоа пациентите двојни хетерозиготи за F508del и друга мутација.
12. Дефиниран е стадиумот на болеста кај 30 пациенти со ДМД и 30 пациенти со ЦФ кој служи за понатамошно планирање на медикаментозната и на физикалната терапија.
13. Утврдени се значајните карактеристики на функционалноста кај различните групи генетски мутации кај обете групи испитаници ДМД и ЦФ.
14. Со спроведеното испитување во секојдневната клиничка практика се воведени објективни мерки за проценка и следење на прогресијата на болеста кај ДМД и ЦФ популацијата. Сите 5 временски и функционални тестови се значајни во следењето на невромускулните болести а особено 6MWT како кај ДМД, ЦФ така и кај други хронични респираторни, кардиоваскуларни и ревматолошки болести.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. WHO. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003.
2. Mokkink LB, van der Lee JH, Grootenhuis MA, Offringa M, Heymans HS; Dutch National Consensus Committee Chronic Diseases and Health Conditions in Childhood. Defining chronic diseases and health conditions in childhood (0-18 years of age): national consensus in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1441-7.
3. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD], 10th revision, Geneva, Switzerland, 1992.
4. Merlini L, Sabatelli P. Improving clinical trial design for Duchenne muscular dystrophy. *BMC Neurol*. 2015;15:153.
5. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test, *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–117.
6. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: Normal values for children of 4-11 years of age *Arch Dis Child*. 2008;93(6):464-8.
7. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, Marostica PJ, Donadio MV. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9.
8. Goemans N, Klingels K, van den Hauwe M, Van Orshoven A, Vanpraet S, Feys H, Buyse G Nov 6. Test-retest reliability and developmental evolution of the 6-min walk test in Caucasian boys aged 5-12 years *Neuromuscul Disord*. 2013;23(1):19-24.
9. Kanburoglu MK, Ozdemir FM, Ozkan S, Tunaoglu FS. Reference values of the 6-minute walk test in healthy Turkish children and adolescents between 11 and 18 years of age. *Respir Care*. 2014;59(9):1369–1375.
10. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A, Stein JI. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-399.
11. Hamuro L, Chan P, Tirucherai G, AbuTarif M. Developing a Natural History Progression Model for Duchenne Muscular Dystrophy Using the Six-Minute Walk Test. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2017;6(9):596-603.
12. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9:77–93.
13. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. part 2: Implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9:177–189.
14. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França MC Junior, Martinez ARM, Navarro MMM, Nucci A, Resende MBD, Gonçalves MVM, Gurgel-Giannetti J, Scola RH, Sobreira CFDR, Reed UC, Zanoteli E. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75(8):104-113.
15. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: Correlation of severity with type of deletion. *American Journal of Human Genetics*. 1989;45(4):498-506.

16. Кочева С. Молекуларните основи на спиналната мускулна атрофија / Duchenne/Becker-овата мускулна дистрофија и Friedrich-овата атаксија во Република Македонија. Докторска дисертација. 2009; УКИМ
17. Samaha FJ, Quinlan JG. Dystrophinopathies: clarification and complication. *J Child Neurol.* 1996;11(1):13-20.
18. Thomas NS, Ray PN, Worton RG, Harper PS. Molecular deletion analysis in Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 1986;23(6):509-15.
19. Kimber RD, Hyland VJ, Haan EA, Mulley JC. Deletion analysis for Duchenne (and Becker) muscular dystrophy. *Aust Paediatr J.* 1989;25(5):292-5.
20. Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(12):1844-52.
21. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA, et al. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(7):529–39.
22. Voit T, Topaloglu H, Straub V, Muntoni F, Deconinck N, Champion G, De Kimpe SJ, Eagle M, Guglieri M, Hood S, Liefwaard L, Loubakos A, Morgan A, Nakielny J, Quarcoo N, Ricotti V, Rolfe K, Servais L, Wardell C, Wilson R, Wright P, Kraus JE. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):987-96.
23. Bushby et al. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings *Clin Investig (Lond).* 2011; 1(9): 1217–1235.
24. Pereira AC, Ribeiro MG, Araújo AP. Timed motor function tests capacity in healthy children. *Arch Dis Child.* 2016;101(2):147-51.
25. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, Moroni I, Hartley L, Pera MC, Baranello G, Catteruccia M, Casalino T, Romeo DM, Graziano A, Gandioli C, Bianco F, Mazzone ES, Lombardo ME, Scoto M, Sivo S, Palermo C, Gualandi F, Sormani MP, Ferlini A, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(6):451-5.
26. Bendixen RM, Lott DJ, Senesac C, Mathur S, Vandeborne K. Participation in daily life activities and its relationship to strength and functional measures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation.* 2014;36(22):1918-1923..
27. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48: 343–356.
28. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, Atkinson L, Reha A, Hirawat S, Miller LL. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2010;41(4):500-10.
29. Ulrich et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13:49.
30. Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2005;9:387–393
31. Lerario A, Bonfiglio S, Sormani M, et al. Quantitative muscle strength assessment in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal study and correlation with functional measures. *BMC Neurology.* 2012;12:91.



32. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(7):458–461.
33. Messina S et al. Health-related quality of life and functional changes in DMD: A 12-month longitudinal cohort study. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26:189–196.
34. (<http://www.researchchrom.com/masterlist/view/18>). Unique Rare Chromosome Disorder Group [Internet]. Surrey, UK: Rare Chromosome Disorder and single gene guides [updated 2015 May 22; cited 2017 June 8]. Available from: <http://www.rarechromo.org/html/DisorderGuides.asp>.
35. Eagle M, Scott E, Main M, et al. Steroids in Duchenne muscular dystrophy (DMD): Natural history and clinical evaluation using the North Star Ambulatory Assessment (NSAA). 2007, *Neuromuscul Disord.* 2007;17:774.
36. Ricotti V. et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials UK NorthStar Clinical Network. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):149-55.
37. Mazzone E et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy *Neuromuscular Disorders* 20 (2010) 712–716.
38. Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, Eagle M, Bushby K, Manzur A, Muntoni F. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy North Star Clinical Network for Neuromuscular Disease. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(11):1046-52.
39. Scott E, Eagle M, Main M, Sheehan J. The North Star Ambulatory Assessment. Abstract 31st annual meeting of the British Paediatric Neurology Association. 18th–20th January 2006. *Dev Med Child Neurol.* 2006;2006:27.
40. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
41. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. "Cystic fibrosis.". *Lancet* 2009; 30,373 (9678): 1891–904.
42. Farrell PM et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008; 153(2): S4–S14.
43. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care.* 2009;54(5):595-605.
44. Фуштиќ С. Влијание на генотипот врз клиничката експресија на цистичната фиброза. Докторска дисертација. 1994, УКИМ.
45. Hassan J, van der Net J, Helers PJM, Prakken BJ, Takken T. Six-minute walk test in children with chronic conditions. *Br J Sports Med.* 2010;44(4):270-4.
46. Stollar F, Rodrigues JC, Cunha MT, Leone C, Adde FV. Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):253-6.
47. Florencio R, Fregonezi G, Brilhante S, Borghi-Silva A, Dias F, Resqueti V. Heart rate variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2013;17(5):419-26.

48. Pereira et al. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):735-44.
49. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL, Schuh SJ, Silva F, Roth P. Predictors of oxygen desaturation in the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):957-65.
50. Balfour-Lynn IM, Ammani Prasad S, Laverty A, et al. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 278-284.
51. Singh SJ et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-78.
52. Godfrey S, Mearns M. Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1971; 46(246):144-151.
53. Cherobin et al. Evaluation of functional capacity and level of physical activity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2016;21(2):172-180.
54. Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honoré I, Paillasseur JL, Aubourg F, Dinh-Xuan AT, Dusser D, Fajac I, Burgel PR. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults *Respir Med*. 2013;107(12):1881-7.
55. Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, Berardinelli A, Torrente Y, D'Amico A, Lanzillotta V, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, Scalise R, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Van der Haawue M, Magri F, Palermo C, Rossi F, Donati MA, Alfonsi C, Sacchini M, Arnoldi MT, Baranello G, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali SC, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Morandi L, Gualandi F, Ferlini A, Goemans N, Mercuri E. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e83400.
56. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2017;4(4):293-306.
57. Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:207-213.
58. Henricson EK, Abrech RT, Cnaan A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle & nerve*. 2013;48(1):55-67.
59. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP. Prednisone in Duchenne Dystrophy A Randomized, Controlled Trial Defining the Time Course and Dose Response. *Arch Neurol*. 1991;48(4):383-388.
60. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, et al. Percent-Predicted 6-Minute Walk Distance in Duchenne Muscular Dystrophy to Account for Maturational Influences. Version 2. *PLoS Curr*. 2012 Jan 25 [revised 2012 Jan 1];4:RRN1297.
61. Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Torrente Y, Berardinelli A, et al. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology* 2011;77:250-256.
62. Messina S, Vita GL, Sframeli M, Mondello S, Mazzone E, D'Amico A, Berardinelli A, La Rosa M, Bruno C, Distefano MG, Baranello G, Barcellona C, Scutifero M, Marcato S, Palmieri A, Politano L, Morandi L, Mongini T, Pegoraro E, D'Angelo MG, Pane M, Rodolico C, Minetti C, Bertini E, Vita G, Mercuri E. Health-related quality of life and

- functional changes in DMD: A 12-month longitudinal cohort study. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(3):189-96.
63. Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, Berardinelli A, Torrente Y, D'Amico A, Lanzillotta V, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, Scalise R, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Van der Haawue M, Magri F, Palermo C, Rossi F, Donati MA, Alfonsi C, Sacchini M, Arnoldi MT, Baranello G, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali SC, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Morandi L, Gualandi F, Ferlini A, Goemans N, Mercuri E. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e83400.
  64. Mc Donald CM, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013; 48(3):357-68.
  65. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013;8(1):e52512.
  66. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D'Amico A, Carlesi A, Vita G, Fanelli L, Berardinelli A, Torrente Y, Lanzillotta V, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Barp A, Bonfiglio S, Scalise R, De Sanctis R, Rolle E, Graziano A, Magri F, Palermo C, Rossi F, Donati MA, Sacchini M, Arnoldi MT, Baranello G, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One.* 2014 Oct 1;9(10):e108205.
  67. Mc Donald C et al. The Six-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history study observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):343-56.
  68. Henricson E, Abresch R, et al. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. Version 3. *PLoS Curr.* 2013 Jul 8 [revised 2013 Jul 8];5.
  69. Ricotti et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Feb;87(2):149-55.
  70. Mayhew A, Cano S, Scott E, et al. Moving towards meaningful measurement: rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:535-42.
  71. Mazzone ES, Coratti G, Sormani MP, Messina S, Pane M, D'Amico A, Colia G, Fanelli L, Berardinelli A, Gardani A, Lanzillotta V, D'Ambrosio P, Petillo R, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Forcina N, Magri F, Vita G, Palermo C, Donati MA, Procopio E, Arnoldi MT, Baranello G, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Torrente Y, Previtali SC, Bruno C, Politano L, Comi GP, D'Angelo MG, Bertini E, Mercuri E. Timed Rise from Floor as a Predictor of Disease Progression in Duchenne Muscular Dystrophy: An Observational Study. *PLoS One.* 2016 Mar 16;11(3):e0151445
  72. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, Main M, Doglio L, Politano L, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Carlesi A, Bonetti AM, Zucchini E,

- De Sanctis R, Scutifero M, Bianco F, Rossi F, Motta MC, Sacco A, Donati MA, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Pane M, Pasquini E, Bruno C, Vita G, de Waure C, Bertini E, Mercuri E. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010 Nov;20(11):712-6.
73. Lesser DJ, Fleming MM, Maher CA, Kim SB, Woo MS, Keens TG. Does the 6-min walk test correlate with the exercise stress test in children? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):135-40.
  74. Florêncio R, Fregonezi G, Brilhante S, Borghi-Silva A, Dias F, Resqueti V. Heart rate variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis. *Braz J Phys Ther*. 2013 Sept-Oct; 17(5):419-426.
  75. João Paulo Heinzmann-Filho. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):509-515.
  76. Debatisse M. Variability of gait speed during six minutes walking test in COPD and cystic fibrosis patients. *Gait Posture*. 2016;49:36-40.
  77. Donadio MV, Heinzmann-Filho JP, Vendrusculo FM, Frasson PXH, Marostica PJC. Six Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis A 5-Year Follow-Up Study. *J Pediatr*. 2017;182:204-209.
  78. Ghetta A et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med*. 2001;95(12):986-91.
  79. Wong SH, McClaren BJ, Archibald AD, Weeks A, Langmaid T, Ryan MM, et al. A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2015;23(10):1294-300.
  80. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5):CD003725.
  81. Bäckman E, Henriksson KG Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1995;5(3):233-41.
  82. Gloss D et al. Practice Guideline Update Summary: Corticosteroid Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(5):465-72.
  83. Farrell MP et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008 August ; 153(2): S4–S14.
  84. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França MC Junior, Martinez ARM, Navarro MMM, Nucci A, Resende MBD, Gonçalves MVM, Gurgel-Giannetti J, Scola RH, Sobreira CFDR, Reed UC, Zanoteli E. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75(8):104-113.
  85. Andrews JG, Wahl RA. Duchenne and Becker muscular dystrophy in adolescents: current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 2018, 9:53-63.
  86. Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, et al. (2016) Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE* 11(8): e0160195. doi:10.1371/journal.pone.0160195
  87. Mercuri E, Signorovitch JE, Swallow E, et al. Categorizing natural history trajectories of ambulatory function measured by the 6-minute walk distance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(9):576-583. doi:10.1016/j.nmd.2016.05.016.

88. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Atkinson L, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: Longitudinal observations. *Muscle Nerve*. 2010;42:966–974.
89. Mayhew A, Cano S, Scott E, Eagle M, Bushby K, Muntoni F. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Devel Med Child Neurol*. 2011;53:535–542.
90. Machfoed MH, Besin V, Basuki M, Lasmono SF, Duchenne muscular dystrophy: overview and future challenges. *Aktualn Neurol* 2017, 17 (3), p. 144–149.
91. Goemans N., van den Hauwe M., Wilson R., van Impe A., Klingels K., Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:618–623.
92. Goemans N, vanden Hauwe M, Signorovitch J, Swallow E, Song J, Collaborative Trajectory Analysis Project (cTAP). Individualized Prediction of Changes in 6-Minute Walk Distance for Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Jefferies JL, ed. PLoS ONE*. 2016;11(10):e0164684.
93. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016;53(3):145–151.
94. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD003725.
95. Nishizawa H, Genno H, Shiba N, Nakamura A. Periodic sound-based 6-minute walk test for patients with Duchenne muscular dystrophy: a preliminary study. *Journal of Physical Therapy Science*. 2015;27(11):3473-3479. doi:10.1589/jpts.27.3473.
96. Odinaka KK, Nwolisa EC. Challenges in the management of the child with Duchenne muscular dystrophy in a resource poor setting: a case report. *The Pan African Medical Journal*. 2014;19:227. doi:10.11604/pamj.2014.19.227.3137.
97. Martini J, Hukuda ME, Caromano FA, Favero FM, Fu C, Callil Voos M. The clinical relevance of timed motor performance in children with Duchenne muscular dystrophy, *Physiotherapy Theory and Practice*, 2014,31:3, 173-181.