

**ЮГОЗАПАДЕН УНИВЕРСИТЕТ „НЕОФИТ РИЛСКИ“
ФАКУЛТЕТ „ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ, ЗДРАВНИ ГРИЖИ И СПОРТ“**

КАТЕДРА „КИНЕЗИТЕРАПИЯ“

Таня Стойчева Димитрова

**ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ФУНКЦИОНАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ И КАЧЕСТВОТО
НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд
за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор“
по професионално направление
7.4. Обществено здраве**

**Научен ръководител
Проф. д-р Ивайло Търнев, д.м.н.**

**Благоевград,
2024г.**

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

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на **20.02.2024 год. от 13,00 часа** в зала 1412 на УК № 1 на ЮЗУ „Неофит Рилски”, гр. Благоевград на научно жури в състав:

1. Доц. Мария Петрова Граматикова, доктор (рецензия)
2. Проф. д-р Теодора Кънчева Чамова, дмн (рецензия)
3. Проф. Евгения Борисова Димитрова, дн (становище)
4. Доц. д-р Велина Неделчева Гергелчева, дм (становище)
5. Доц. Стаменка Славейкова Митова, доктор (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на ЮЗУ „Неофит Рилски”, гр. Благоевград.

Забележки: Номерата на таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

ЮГОЗАПАДЕН УНИВЕРСИТЕТ „НЕОФИТ РИЛСКИ“
ФАКУЛТЕТ „ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ, ЗДРАВНИ ГРИЖИ И СПОРТ“

КАТЕДРА „КИНЕЗИТЕРАПИЯ“

Таня Стойчева Димитрова

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ФУНКЦИОНАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ И КАЧЕСТВОТО НА
ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор“
по професионално направление
7.4. Обществено здраве (Кинезитерапия)

Научен ръководител
Проф. д-р Ивайло Търнев, д.м.н.

Благоевград,
2024г.

Използвани съкращения

АЛАТ	Аланин Аминотрансфераза
АР	Автомомно рецесивно
АСАТ	Аспартат Аминотрансфераза
АФ	Алкална Фосфатаза
ГТ	Генна терапия
ДЕЖ	Дейности от ежедневиия живот
DMD ген	Дистрофинов ген
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
ЕМГ	Електромиография
ЕхоКГ	Ехокардиография
РНК	Рибонуклеинови кисели
КФК	Креатин фосфокиназа
КСТ	Кортикостероидна терапия
КТ	Кинезитерапия
ЛДХ	Лактатдехидрогеназа
ММТ	Мануално мускулно тестване
НМЗ	Невромускулни заболявания
ОД	Обем на движение
ПМД	Прогресивна мускулна дистрофия
ФИД	Функционално изследване на дишането
ФВК	Форсиран витален капацитет
ФЕО1	Форсиран експираторен обем
Del	Делеция
DMDSAT	Duchenne Muscular Dystrophy Functional Ability Self-Assessment Tool
ННД	Hand Held Myometry
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
PUL	Performance of the Upper Limb
6MWT	6 Минутен тест за ходене
QoL	Качество на живот

ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

ХИПОТЕЗА

Приложението на системна кинезитерапия, като част от съвременната комплексна симптоматична терапия и съчетанието и с иновативни терапии (одобрени или в етап на клинични изпитвания), ще доведе до забавяне прогресията на заболяването, удължаване на периода на самостоятелна походка, отсрочване на вторичните усложнения и поддържане на функционалното състояние и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, ОБЕКТ И ПРЕДМЕТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Цел на изследването: е да се направи проучване и проследяване на влиянието на комплексното лечение, с акцент върху кинезитерапията, качеството на живот, двигателния и функционален дефицит при пациенти с ПМД тип Дюшен.

Задачи на изследването:

1. Проучване и обобщаване на научни изследвания в областта;
2. Събиране на кохорта от пациенти с генетично верифицирана диагноза Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен;
3. Изработване на специфични батерии за оценка на функционалното състояние и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен;
4. Определяне и сравняване на степента на двигателно засягане при пациенти с различна степен на ограничение на самостоятелната походка и провеждащи различни терапии.
5. Анализирание на факторите възраст и етап на развитие на заболяването за изясняване корелациите по отношение тежестта на засягане на двигателните функции.
6. Анализирание на факторите определящи дихателните нарушения, ограниченията в способността за самостоятелно ходене и тежестта на мускулното засягане при пациенти с ПМД тип Дюшен.
7. Определяне на степента и тежестта на моторните нарушения при пациентите с различна степен на ограничение на самостоятелната походка спрямо, промените на времевите функционални тестове и количествените оценки от ММТ и Динамометрията.
8. Анализирание степента на засягане и функционална оценка на горните крайници при пациенти с различен амбулаторен статус.
9. Изготвяне на кинезитерапевтична програма (за системна рехабилитация в домашни условия).
10. Проследяване и анализирание на оценката качество на живот при пациентите с ПМД тип Дюшен.

Обект на изследването е проследяването на функционалното състояние и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

Предмет на изследването е разработването на алгоритъм за оценка на функционалното състояние и качеството на живот при пациенти с ПМД тип Дюшен,

посредством специализирани методи и скали за оценка и проследяване на хода на заболяването и ефекта от приложените терапии.

Организация на изследването

Проучването се проведе в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ "Александровска", гр. София в периода от януари 2018 - юли 2023 година. Включени в настоящото изследване са 40 генетично верифицирани пациенти на възраст между 4-50 години, на които за период от 2 години са проведени пет серийни оценки, включващи тестове за функционална оценка, лонгитудинално проследяване на естествения ход на заболяването, ефекта от провежданата терапия и качеството на живот.

Серийните оценки включващи изследвания на функционалия статус за проследяването на ефекта от прилаганата терапия и качеството на живот се провеждат на всеки шест месеца за период от две години.

Контингент

В настоящият дисертационен труд участват общо 40 пациента с генетично верифицирана диагноза ПМД тип Дюшен на възраст между 4 - 50 години. Те бяха разделени в шест групи, според прилаганата терапия и способностите им за ходене (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристика на изследвания контингент

Типове групи	Групи	Общ брой участници	Мъже	Жени
Групи според приложената терапия	1. Кинезитерапия	15	12	3
	2. Кинезитерапия и Кортикостероидна терапия	14	14	-
	3. Кинезитерапия, Кортикостероидна и Генна терапия	9	9	-
	4. Кинезитерапия и Генна терапия *	2	2	-
	ОБЩО	40	37	3
Групи според способностите за ходене	5. Ходещи до 350м.	18	16	2
	6. Ходещи над 350м.	22	21	1
	ОБЩО	40	37	3

При подбора на пациентите използвахме следните включващи критерии:

- Пациенти с генетично верифицирана диагноза ПМД тип Дюшен;
- Възраст на пациентите над 4 години;

Исключващи критерии:

- Неверифицирани генетично пациенти;
- Други мускулни дистрофии и миопатии;
- Когнитивни или поведенчески проблеми, свързани с невъзможността за извършването на функционалните тестове;
- Пациенти отказващи или неможещи да завършат проучването.

Характеристика на изследвания контингент

Контингентът на изследването са включва 40 пациенти, от които 37 (92,5%) мъже и 3 (7,5%) жени с диагноза Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен като средната възраст на участниците в проучването е $10,27 \pm 7,41$ години и първи симптом $42,59 \pm 31,12$ месеца в интервала между 1,5 и 180.

ПМД тип Дюшен засяга основно момчета. При двама от пациентите е налице родствена връзка - братя, близнаци. Включените в нашето проучване три жени са манифестни носителки. При една от тях, на 9 години, единствения симптом е миалгия. Останалите две жени - момиче на 8 години със сериозна мускулна слабост, загубена самостоятелна походка и тежки контрактури, и жена на 50 години, със симптоми на бавно прогресираща мускулна слабост, изразяваща се в бърза умора и затруднения при изправяне от клек.

ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ НА НАУЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ

Диагностичен инструментариум

В съответствие с целта и задачите на настоящото изследване за ранна и точна функционална оценка, даваща възможност за оценка на функционалния статус, избор на терапевтична стратегия и проследяване на ефекта от прилаганата терапия при пациенти с Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен се използва следният инструментариум представен в таблица 2:

Таблица 2. Използвани методи и тестове за изследване

Методи и тестове за изследване	Мерна единица	Показател
Данни от анамнезата		Характеристика на контингента
Функционално изследване на дишането	%	ФВК, ФЕО1
6 минутен тест ходене	метри	Способност за ходене, мускулна слабост и кардиореспираторен отговор
Тест 4 стъпала	секунди	Способност за изкачване и слезане на 4 стандартни стъпала
North Star Ambulatory Assessment скала - Изправяне от пода (RFF) - 10 метра бягане/ходене	17-точкова, три степенна скала; секунди	оценка на тежестта на мускулното засягане при ходещи пациенти с ПМД
Performance of Upper Limb Module	скала с 22 елемента	обща функционална оценка на горен крайник
Ръчна динамометрия	кг	Оценка на мускулната функция, определя степента на мускулната сила
Мануално мускулно тестване	6 степенна скала	Оценка на мускулната функция, определящ степента на мускулната слабост
Гониометрия	Ъглови градуси	Обем на движение
Въпросник DMDSAT		Субективна оценка за качеството на живот

1. **Подробна анамнеза**, вкл. фамилна.

2. **Функционално изследване на дишането (Спирометрия)** - за оценка на белодробната функция. Важен клиничен маркер позволяващ оценка на състоянието на дихателните мускули при ходещи и неходещи пациенти с ПМД тип Дюшен. За клинична функционална оценка на състоянието се изследват Форсиран Витален Капацитет (ФВК) и Форсиран Експираторен Обем (ФЕО1) изчислени в проценти %. Изследването на пациентите до 18г. възраст (n=38) е извършено в Клиниката по педиатрия, а на тези над 18г. възраст (n=2) в Клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ "Александровска" със спирометър MasterScen.

3. **6-Минутен тест ходене (6MWT)** - обективна оценка за функционалните способности на двигателната активност, измерваща изминатата от пациента при бързо ходене дистанция за шест минути в метри. Представлява предиктор за ранна инвалидизация, загуба на самостоятелна походка и кардиореспираторен отговор. Изследвахме 35 амбулаторни пациенти (със съхранена самостоятелна походка >10 метра) над 4 год. възраст и способност да следват дадените им инструкции.

4. **Тест за изкачване/ слизане на 4 стъпала.** Стандартизиран тест за функционална оценка на двигателната функция на долните крайници и надежден маркер за оценка прогресията на заболяването. Тестът, представлява оценка на краткосрочно изменящата се пикова дейност - изкачване/слизане на стълби и компенсаторните движения, които момчетата с ПМД тип Дюшен извършват, за да изпълнят поставената задача. Отчита скоростта в секунди и изпълнение на зададената дейност в шест степенна скала, в зависимост от техниката на изкачване/слизане и степента на използване на горните крайници.

Изследвахме 32 амбулаторни (със съхранена самостоятелна походка над 10 метра) пациенти способни да изкачат/слязат 4 стандартни стъпала, като използвахме стандартизирано стълбищно устройство с четири стъпала с височина на стъпалото 15см. (6") и парапет с регулируема височина от двете страни.

5. **Мануално мускулно тестване (ММТ).** Метод за оценка на мускулната функция, определящ степента на мускулната слабост, с който преценяваме дали силата на изследваните мускули е нормална или болестно намалена и ако е намалена, до каква степен. При изследваните от нас пациенти използвахме теста на превъзможване и пречупване, като начин на оказване на мануално съпротивление - подходящ при малък ОД или при наличие на ставни контрактури. Тестуваните с ММТ мускулни групи описани в дисертационния труд при всички 40 (ходещи и неходещи) пациенти:

- абдукция в дясна и лява раменна става;
- флексия в дясна и лява лакътна става;
- екстензия в дясна и лява лакътна става;
- абдукция в дясна и лява тазобедрена става;
- екстензия в дясна и лява колянна става;
- флексия в дясна и лява колянна става.

6. **Количествена миометрия/ ръчна динамометрия (Hand Held Dynamometry)** за изпитване силата при изометрична контракция на тестваните мускули срещу значително неотстъпващо мануално съпротивление, при стандартна и постоянна изходна позиция. Подходящ за тестване при стави с ограничен и болезнен ОД.

Оценката на силата, която мускулите развиват при изометричната контракция се измерва в килограми, посредством специализирана апаратура - динамометър *MicroFet2*. При всички пациенти (n=40) се провеждат три последователни тестувания, от които се избира най-добрия резултат за всяка мускулна група в следните мускулни групи:

- абдукция в дясна и лява раменна става;
- флексия в дясна и лява лакътна става;
- екстензия в дясна и лява лакътна става;
- абдукция в дясна и лява тазобедрена става;
- флексия в дясна и лява колянна става;
- екстензия в дясна и лява колянна става.

7. **Тест за обем на движение. Гониометрия.** Елементарен и лесно приложим метод за измерване обема на движение в ставите. **SFTR** методика /"неутрално-нулев метод"/ е стандартна методика осигуряваща възможно най-сигурно и точно отчитането на функционалния показател ОД, дава възможност за серийна оценка и сравнимост на резултатите в различните етапи на изследване, лечение и провеждане на кинезитерапия при увреждания, засягащи ОДА. Използва се стандартен ъгломер за измерване на обема на движение в дорзалната флексия на дясна и лява глезенни стави при всички 40 пациенти.

8. **North star ambulatory assessment scale (NSAA)** - Скала за оценка на тежестта на мускулното засягане при пациенти с дистрофинопатии. Специално разработена функционална скала за оценка на двигателните способности, проследяване развитието на заболяването и ефектите на прилаганото лечение при амбулаторни пациенти с ПМД тип Дюшен. Скалата включва 17 тестови дейности. Отчита се липсата или наличието на разпознаваеми компенсации за постигане на дадена функционална цел специфична за ПМД класифицирани и оценавани в 3-степенна скала от 0 - 2т. Максимален брой точки - 34.

В нашето изследване подробно изследвахме двете подскали (времеви тестове) - Изправяне от пода (еквивалент на феномена на Гауърс) и 10метра бягане/ходене с В изследването се включиха 35 амбулаторни (със съхранена над 10 метра походка при първа оценка) пациенти от всички групи, спазвайки инструкциите за специфична последователност при изпълнението на тестовите дейности.

9. **Performance of Upper Limb module (PUL)** за обща функционална оценка, характеризираща тежестта и прогресията на заболяването, като проследи прогресивната стеритипна загуба или установи възможен ефект от проведено лечение върху функцията на горните крайници, при двете групи пациенти - ходещи самостоятелно и загубили способността си да ходят момчета, и възрастни с ПМД тип Дюшен.

PUL е скала включваща 22 елемента с входен елемент за дефиниране на началното функционално ниво (основано на Brooke upper extremity scale) и 21 елемента, разделени на нива: проксимално ниво или рамо, средно ниво или предмишница и дистално ниво, китка и пръсти. Оценяване: в отделите подраздели на теста касаещи тестуването на ниво, оценките варират в рамките на скалата между 0–1 и 0–6 според ефективността на извършената дейност/движение. Максимален общ резултат 74т. Изследвани са всички 40 амбулаторни и неамбулаторни пациенти от всички групи.

10. **Въпросник за самооценка на функционалната способност и качеството на живот при ПМД тип Дюшен (DMDSAT)** с докладвани от пациентите резултати. Въпросника включва 8 въпроса, разпределени в четири раздела, които описват степента на активност по отношение на функцията на ръцете, подвижността, преместванията и нуждата от изкуствена белодробна вентилация. Дейностите са подредени по трудност. Отговорите на въпросите отговарят на степента на настоящото функционално състояние.

Методика на кинезитерапията при пациенти с ПМД тип Дюшен

Цел на кинезитерапията:

Забавяне прогресията на заболяването и поддържане на оптимално функционално състояние и качеството на живот на болните.

Задачи на кинезитерапията:

- Да забави развитието на мускулната слабост;
- Да се намали мускулния дисбаланс чрез избирателно въздействие върху отделните мускулни групи;
- Да поддържа оптимално еластичността на мускулите;
- Да предотврати и забави развитието на ставни контрактури и деформации на гръбначния стълб;
- Да подпомага двигателната активност и поддържа двигателната независимост;
- Да поддържа силата и издръжливостта на дихателната мускулатура, мускулите на трупа, горни и долни крайници;
- Профилактика на дихателните усложнения.
- Обучение на пациентите и родителите/обгрижващите лица към изпълнение на упражнения в домашни условия.

Средства на кинезитерапията

Аналитично подбрани физически упражнения, съобразени с индивидуалните нужди и функционалното състояние на пациента:

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

Методични указания

Препоръчва се кинезитерапията да започне да се прилага след поставянето на диагнозата и във всички етап от развитието на заболяването. Прогресивният ход на заболяването изисква строго индивидуално кинезитерапевтично поведение. Познаването на заболяването и етапите на проява на специфичните клинични симптоми, определят избора и комбинацията на кинезитерапевтичните интервенции. Давността на страданието, степента на мускулна слабост и наличието на двигателни

дефицити са от съществено значение за решаването на кинезитерапевтичните задачи. Изграждането на индивидуална кинезитерапевтична програма, съобразена с нуждите и двигателните способности на пациентите се базира на оценката на функционалното състояние на пациентите.

Комплексът по лечебна физкултура включва активни и общоразвиващи, укрепващи упражнения с подчертано въздействие върху дихателната, проксималната и аксиална мускулатура на горните и долни крайници. Натоварването е субмаксимално, без допускане на умора. Упражненията се извършват от различни изходни позиции в зависимост от степента на мускулната слабост. Кинезитерапевтичната програма следва принципът на разсеяност, с цел избягване умората и претоварването на една и съща мускулна група. Следва да се изпълняват системно, препоръчително 4-6 пъти седмично. Поддържането на оптимална еластичност на мускулите, добър ОД в застрашените стави, запазването силата на дихателната и скелетната мускулатура, са основните акценти на кинезитерапевтичната програма. Настъпването на бърза умора и риск от претоварване, налагат субмаксимален интензитет на кинезитерапевтичната програма. Времетраенето на процедурата е около 30 - 40 минути. За запазване на ефекта от упражненията, в допълнение се препоръчва рутинен стречинг в домашна среда и използването на нощни ортези. Изготвената кинезитерапевтична програма дава възможност за приложение в домашни условия при активното участие на семейството.

Упражненията от кинезитерапевтичния режим са демонстрирани на участниците в нашето проучване и техните обгрижващи лица.

Избор и комбинация на прилаганите средства

Кинезитерапевтичната програма включва комбинация от общоразвиващи и специални упражнения изпълнявани от различна изходна позиция.

Изборът на подходяща изходна позиция за различните упражнения се съобразява със степента на мускулната слабост и ограниченията в пасивния или активния обем на движение. Честотата и интензивността на кинезитерапевтичните упражнения зависят от активността на пациента и толерантността му към провежданата терапия.

Упражнения за поддържане на обема на движение

- Препоръчваме кинезитерапевтичната програма да започне с пасивни упражнения. С подходяща амплитуда и във физиологичните оси, без да придизвикват усещане за болка. Постепенно увеличаване обема на движение при повишаване на еластичността на сухожилно-мускулните структури.

- Изометрични упражнения с ниска интензивност и съпротивление за установяване на мускулен контрол, и подобряване на кинестетичното възприятие.

Упражнения за поддържане на мускулната сила

- Активни антигравитационни упражнения и от елиминирана гравитация в максималния възможен обем на движение, насочени първоначално към аксиалната и проксималната мускулатура. При мускулатура с недостатъчна сила за преодоляване на гравитацията, се препоръчва упражненията да се изпълняват като активни-подпомогнати (фигура 1).



Фигура. 1. Упражнения за поддържане на мускулната сила

- Резистентни упражнения със субмаксимално натоварване. Като първоначално съпротивление, може да се използва собствената тежест на сегмента. Увеличаването на съпротивлението трябва да става постепенно, адекватно на степента на мускулна сила. Упражнения с и на уреди. Препоръчително е използването на резистентни ленти и малки уреди. За неудачно се счита използването на свободни тежести, тъй като употребата им повишава риска от умора и травматизъм.

Упражнения за баланс и правилно телодържане (фигура 2).

Скоростта и тежестта на засягане на различните мускулни групи води до развитието на мускулен дисбаланс, компенсаторни механизми и постуралени промени.

- Активни равновесни, асиметрични упражнения с отворена и затворена кинетична верига.

- Игрови упражнения от седеж и стоеж с хвърляне и хващане на топка, с една или две ръце.



Фигура 2. Упражнения за баланс и правилно телодържане

- Упражнения за трениране на стоежа и походката. При запазена способност за самостоятелен стоеж и походка - различни видове ходене, с и без опора. Активни

или изометрични упражнения за гръбна и коремна мускулатура, тазовия и раменния пояс.

Спорт или елементи от спорт

- Аеробни упражнения подобряващи психо-емоционалния тонус: плуване или игра в водата (във всички етапи на заболяването); колоездене (самостоятелно или асистирано) и велоергометрия за ръцете; разходки в парка.

За постигане целта на кинезитерапията точният, аналитичен подбор на средства е от изключителна важност. Комбинацията на прилаганите кинезитерапевтични средства трябва да бъде внимателно прецизирана на всеки етап от заболяването. Прогресирацията на заболяването, проявата на различните клинични симптоми и вторични усложнения, затрудняват изготвянето на кинезитерапевтична програма подходяща за всички пациенти. Възрастта на пациентите, наличният двигателен ресурс, толерантността и мотивацията са фактори, от които зависи подбора на физическите упражнения. Оценката на функционалния статус спомага за разбирането на заболяването и подбора на най-ефективните упражнения за отделния пациент.

Стречинг/ Разтягане

Характеризиращата ПМД тип Дюшен прогресиращата мускулна слабост, ангажираща аксиалната и първоначално проксималната мускулатурата на тазовия пояс и долните крайници, засяга с различна скорост и тежест мускулатурата в областта на ставите. В резултат на това се развиват компенсаторни промени в стойката и походката, което създава предпоставка за развитието на контрактури.

Методичните препоръки и кинезитерапевтичните интервенции насочени към предпазването и забавянето развитието на контрактурите, и ограничаването на обема на движение в ставите, включват провеждането на рутинен стречинг.

При момчетата с ПМД тип Дюшен се препоръчват три различни типа на стречинг - пасивен, активно-подпомогнат и самостоятелно извършен стречинг.

Пасивният стречинг е основен елемент от кинезитерапевтичната програма на пациентите с ПМД тип Дюшен във всеки един етап от развитието на заболяването. При него пациента не участва активно в процеса на разтягане. Пасивният стречинг се извършва от кинезитерапевт, или от родител/обгрижващо лице след предварително обучение.

Препоръчва се най-малко 4-6 пъти седмично, рутинно на глезенните, коленните и тазобедрените стави в амбулаторния и неамбулаторния етап от заболяването. Приоритетното разтягане на една става и интензивността на разтягането зависят от функционалната оценка - наличие на стегната с ограничена еластичност мускулна група, ограничен обем на движение в дадена става и асиметрично позициониране. Стречингът се извършва с продължителност на задържане на разтягането за 30 до 60 секунди и последваща релаксация приблизително същото време. Повтаря се по три път за всяка става и страна.

Активно подпомогнат стречинг. Този тип стречинг се извършва от кинезитерапевт или родител, като пациента подпомага разтягането извършвайки специфична мускулна контракция. При активният подпомогнат стречинг се разтягат

стегнатите мускули и се работи активно в противоположната мускулна група. Силно препоръчан тип разтягане за глезенната става.

Самостоятелно извършен стречинг. Този тип стречинг е най-ефективен за глезенните, коленните и тазобедрените стави при пациенти със запазена самостоятелна походка. Извършването на този стречинг изисква предварителното обучение на самия пациент.

Правила и методика за стречинг:

- Поставяне на пациента и крайника/ставата в подходяща изходна позиция;
- Да се стабилизира ставата и да се изолира движението;
- Да се прилага само субмаксимално разтягане;
- Да се избягва преразтягане на ставата;
- Да се задържа възможно най-дълго време в крайна позиция;
- Да не се предизвиква усещане за болка;
- Да не се извършва срещу съпротивление.

Честота и продължителност:

При амбулаторните и неамбулаторните пациенти рутинното разтягане (пасивно и самостоятелно) на мускулите и ставите с повишен риск от стягане, се препоръчва не по-малко от 4 - 6 пъти седмично.

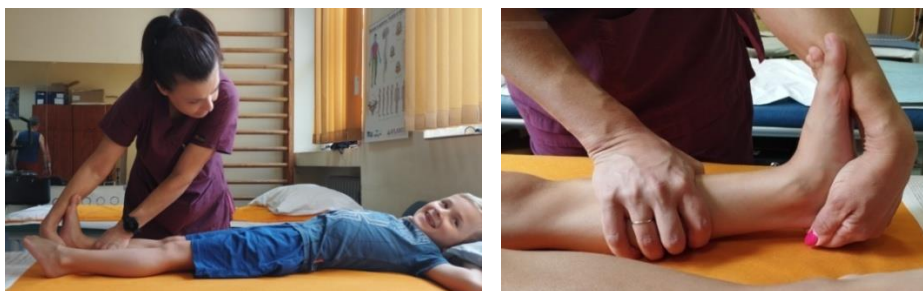
При неамбулаторните пациенти стречинг на фиксираните контрактури не се препоръчва.

Препоръчваме включването на различни позициониращи устройства - платформи или вертикализиращи рамки, в дневния режим на детето, които оказват добър ефект върху мускулите, осигуряват постоянно и продължително разтягане на глезенните, коленните и тазобедрените стави, подпомагат стоежа и правилното телодържане, и забавят развитието на тазова асиметрия.

Друг препоръчителен метод, осигуряващ продължително разтягане на бедрата и коленете е позиционната терапия - лег с възглавница под корема и гърдите, пясъчни възглавнички от двете страни на таза за правилното му позициониране.

1. Стречинг на ахилесовото сухожилие, mm. soleus и gastrocnemius (фигура 3).

- В амбулаторните етапи на заболяването, този стречинг може да се извършва като активно разтягане, активно-подпомогнато разтягане и за да се удължи елонгиращия ефект през ноща, като пасивно разтягане с използване на ортотични средства.



Фигура 3. Стречинг на ахилесовото сухожилие

- Започва да се прилага скоро след поставянето на диагнозата. Извършва се във всички етапи от развитието на заболяването, с изключение на късния етап от неамбулаторния стадий, при който контрактурите са фиксирани.
2. Активен стречинг на **ахилесовото сухожилие, mm. soleus и gastrocnemius.**
 3. Стречинг на **ишиокруралната мускулатура и колянната става** (фигура 4).



Фигура 4. Стречинг на ишиокруралната мускулатура

4. Стречинг на **бедрените флексори** (фигура 5).



Фигура 5. Стречинг на бедрени флексори

5. Стречинг **бедрените флексори и илио-тибиалната връзка** (фигура 6).



Фигура 6. Стречинг на бедрени флексори и илио-тибиална връзка

С напредване на заболяването, скоро след загубата на самостоятелна походка и стоеж, скоростта на мускулната слабост прогресира и ангажира мускулатурата на горните крайници. Постепенно се появяват контрактури на дългите флексори на пръстите и китките, лакътните стави и пронаторите на предмишницата. Към кинезитерапевтичните интервенции се добавя стречинг за горните крайници (фигура 7):

6. Стречинг на флексорите на **лакътните стави.**
7. Стречинг на пронатори, флексори на **лакътните и киткените стави.**
8. Стречинг на флексорите на **лакътните, киткените стави и пръстите на ръцете.**



Фиг 7. Стречинг на флексорите на лакътни, киткени стави и пръстите на ръцете

Дихателна гимнастика

Важна част от кинезитерапевтичната програма на пациентите с ПМД тип Дюшен. Особено ефективна при рутинно изпълнение. Дихателните упражнения могат да се изпълняват като част от комплекса по кинезитерапия или самостоятелно. Препоръчително е да започнат в ранните стадии на заболяването. В напредналите стадии на заболяването при често повтарящи се респираторните инфекции, дихателните упражнения спомагат за по-бързото възстановяване. Дихателната гимнастика включва дирижирани и недирижирани дихателни упражнения, които се изпълняват от различни позиции, съчетани с позиционна терапия и постурален дренаж (Фигура 8).

- **Упражнения подпомагащи силата на експираторната мускулатура.**
- **Упражнения подпомагащи експирацията и откашлянето.**
- **Упражнения за подобряване силата на инспираторната мускулатура.**
- **Упражнението за увеличаване на дихателният обем и инспираторната мускулатура с натрупване на въздух.**
- **Упражнения за подобряване силата на експираторната мускулатура със съпротивление.**
- **Дихателни упражнения с мануален деблокаж на диафрагмата.**



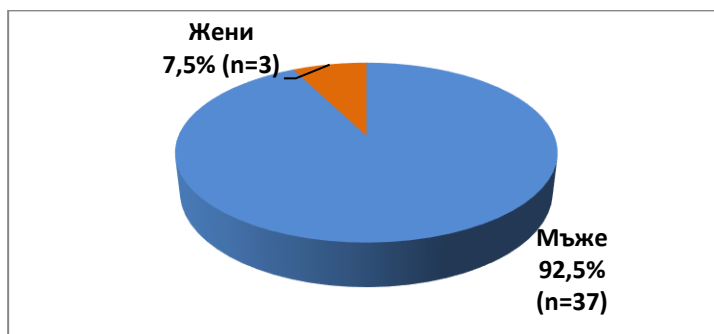
Фигура 8. Дихателни упражнения

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Клинична характеристика на изследвания контингент

1.1 Разпределение по пол

Проведено е амбиспективно клинично-епидемиологично проучване обхващащо 40 пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, от които 37 (92,5%) мъже и 3 (7,5%) жени (фигура 9). Средната възраст на участниците в проучването е $10,27 \pm 7,41$ години и първи симптом на $42,59 \pm 31,12$ месеца в интервала между 1,5 и 180.



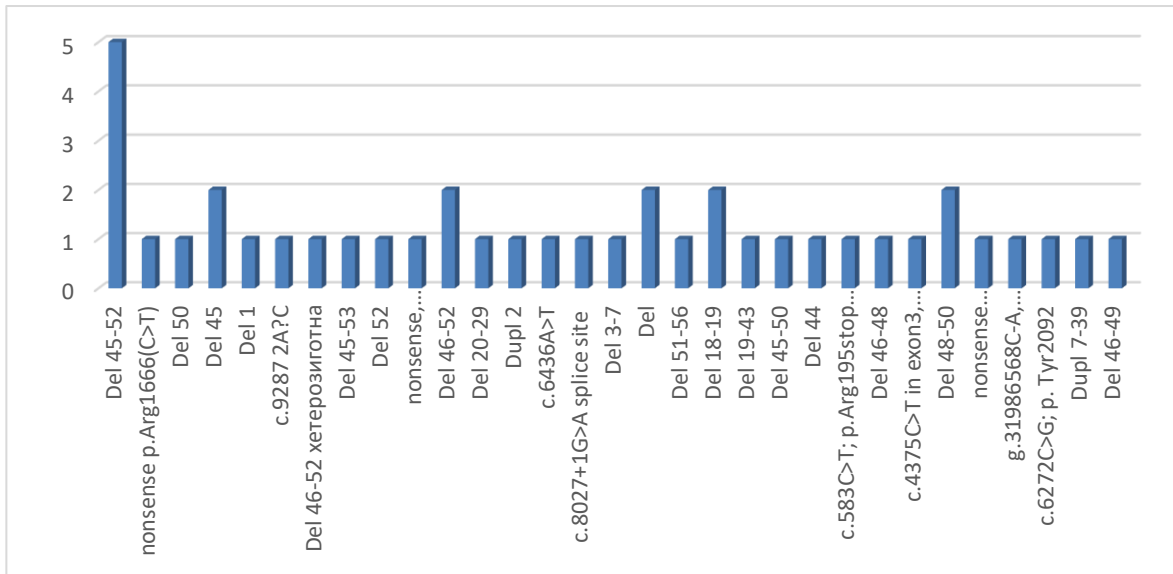
Фигура 9. Разпределение на пациентите с ПМД тип Дюшен по пол

1.2 Генотипно разпределение на пациентите.

От 40 пациенти с ПМД тип Дюшен 28 (70%) са с делеции, 10 (25%) са с точкови мутации и дупликации при 2 (5%) в екзони 2 и 7-39 от дистрофиновия ген (фигура 10). Всички тези мутации водят до нарушаване рамката на четене. Големината на делециите при пациентите с дистрофинопатии, разпределени по цялата дължина на дистрофиновия ген е различна. При 20 (71,4%) от болните мутациите делеция са в дисталната част на гена, останалите 8 (28,6%) са с мутации в проксималната част на дистрофиновия ген (фиг. 11). Трите изследвани жени са с мутация делеция.



Фигура 10. Генотипно разпределение на пациентите.

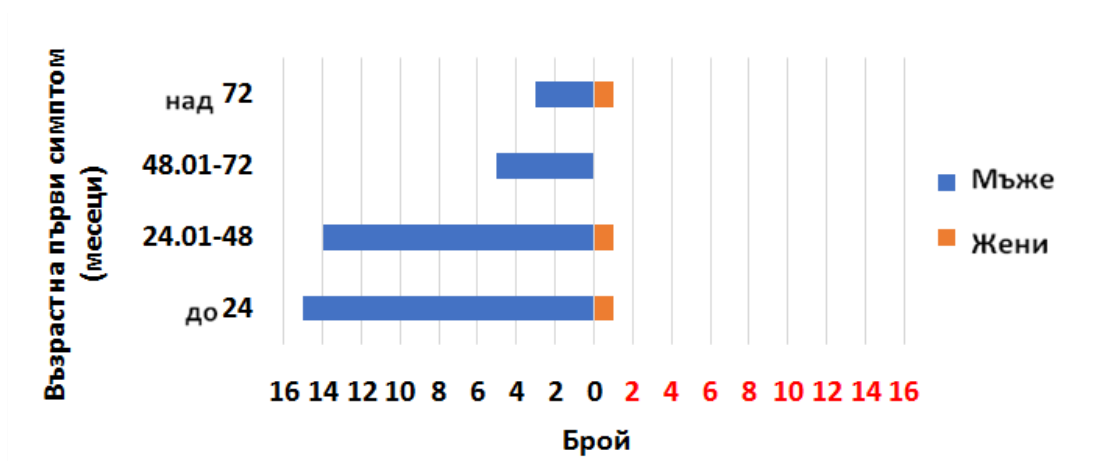


Фигура 11. Индивидуално генотипно разпределение.

1.3 Възрастовото разпределение на пациентите с ПМД тип Дюшен.

➤ При разпределението на пациентите по отношение възрастта на първи симптом представено на фигура 12 се вижда, че:

- С най-голяма численост (n=15) при мъжете са от възрастова групи до 24 месеца, следвани от 24,01–48 месеца с n=14, а най-малко (n=3) – над 72 месеца; При жените няма нито една пациентка във възрастовия интервал 48,01 – 72 месеца, а в останалите три групи са с по една представителка.



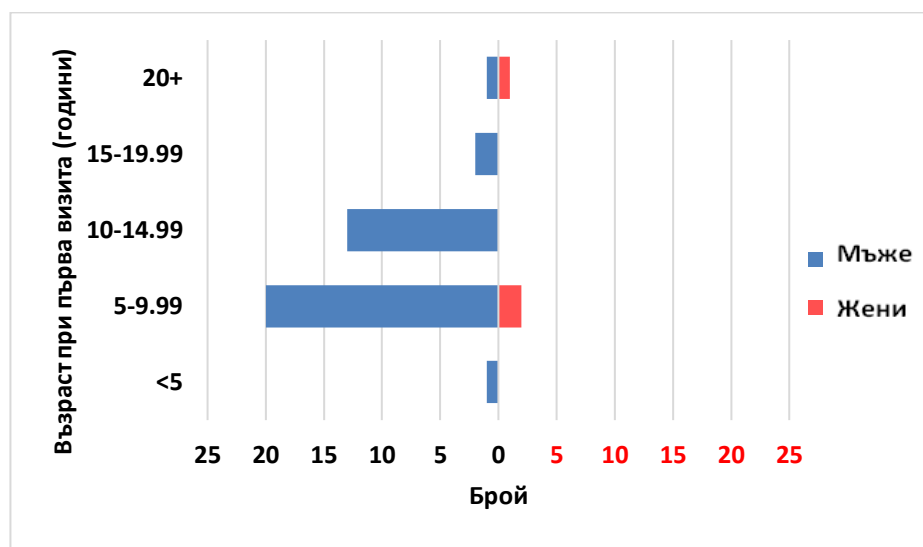
Фигура 12. Разпределение на участниците в проучването по пол и възраст на първи симптом в месеци.

След анализ на анамнестичните данни на изследваните 40 пациенти и обстоятелствата около поставянето на диагнозата, установихме най-честите първоначални симптоми, описващи проявите на прогресиращата мускулна слабост, които обикновено са повече от два симптома (таблица 3).

Таблица 3. Разпределение на изследваните пациенти според първоначален симптом в брой и процент (n=40).

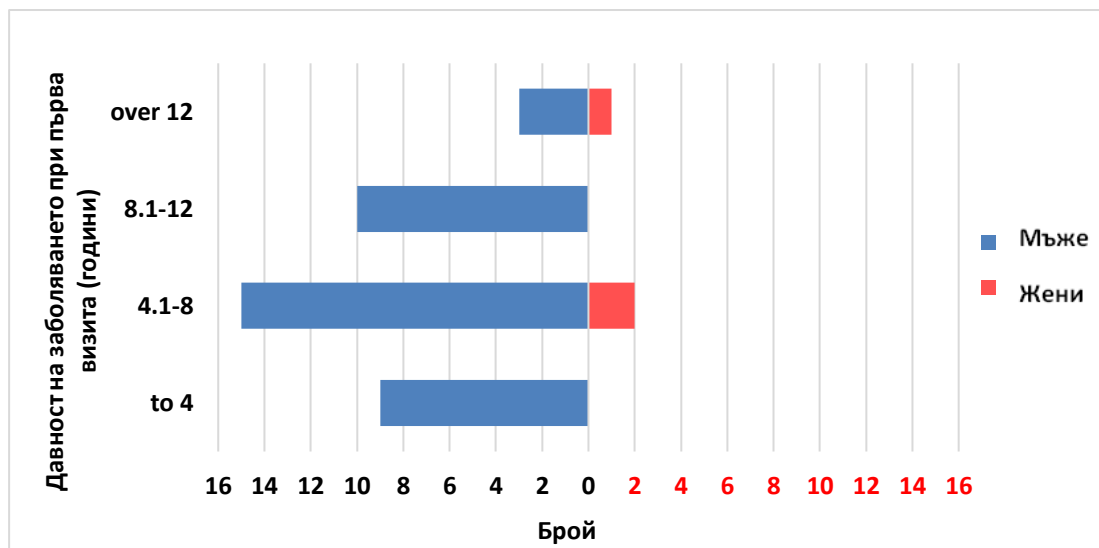
Първоначален симптом	Изследвани пациенти	
	N	%
Затруднения при изправяне от клекнало положение	28	70 %
Трудност при изкачване на стълби	20	50 %
Трудност при бягане	6	15 %
Тромава походка	7	17,5 %
Болки в мускулите на подбедриците	4	10 %
Умора	5	12,5 %

- От фигура 13 става ясно, че **по отношение възрастта при първа визита:**
- С най-голяма численост (20) при мъжете са от възрастова група 5-9,99 години, следвани от 10-14,99 години с 13, а най-малко (по 1) – от възрастови групи < 5 и 20+ години;
 - При жените с най-голяма численост (n=2) са от възрастови групи 5-9,99, следвани (n=1) от групата 20+ години. Най-малко (по 0) са от възрастовите групи < 5, 10-14,99 и 15-19,99 години.



Фигура 13. Разпределение на участниците по пол и възраст при първа визита в години

- Резултатите от фигура 14 показват, че **по отношение давността на заболяването при първа визита:**
- С най-голяма численост (15) при мъжете са от група 4,1-8 години, следвани от 8,1-12 години с 10, а най-малко (3) – над 12 години;
 - При жените с най-голяма численост (2) са от възрастова група 4,1-8, следвани от над 12 години с 1. Най-малко (по 0) са от възрастови групи до 4 и 8,1-12 години.



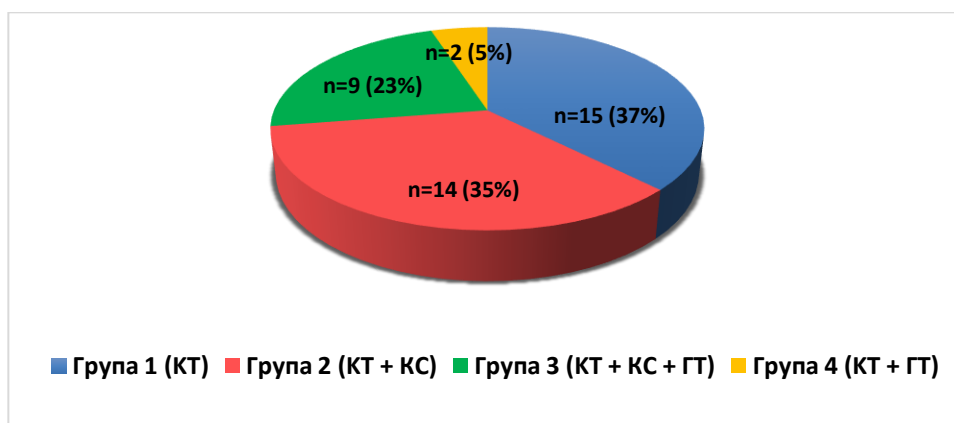
Фигура 14. Разпределение на участниците в проучването по пол и давност на заболяването при първа визита в години

1.4 Групово разпределение на пациентите с ПМД тип Дюшен

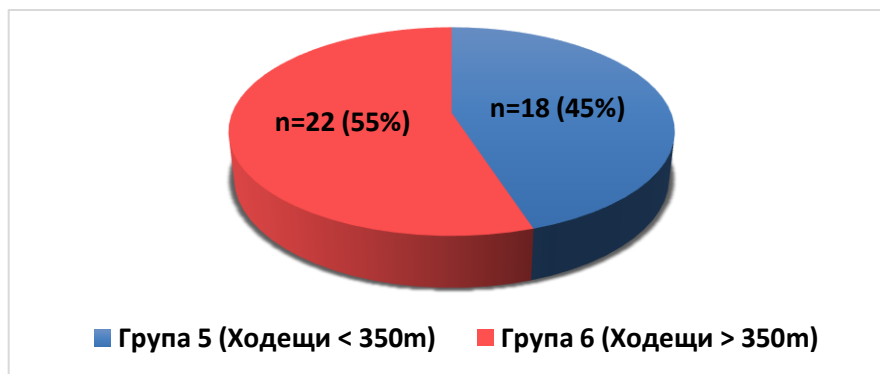
За целите на настоящето изследване участниците в проучването са разделени на четири групи според вида на прилаганата терапия (фигура 15) и две според степента на подвижност (фигура 16):

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

Тъй като група 4 няма статистическа представителност не участва в анализите, свързани с вида на прилаганата терапия.



Фигура 15. Честотно разпределение на изследвания контингент по вид на прилаганата терапия



Фигура 16. Разпределение на участниците в проучването по подвижност

Таблица 4. Сравнителен анализ на терапевтичните групи по възраст на първи симптом, възраст при първа визита и давност на болестта при първа визита

Показател	Група	n	\bar{X}	SD	P		
					1 – 2	1 – 3	2 – 3
Възраст на първи симптом (мес.)	1	15	52,90 ^a	43,92	0,217	0,776	0,343
	2	14	32,29 ^a	18,17			
	3	9	40,00 ^a	17,40			
Възраст при първа визита (год.)	1	15	12,21 ^a	11,21	0,477	0,108	0,321
	2	14	9,53 ^a	4,35			
	3	9	11,13 ^a	2,23			
Давност на болестта при първа визита (год.)	1	15	7,80 ^a	8,29	0,847	0,065	0,370
	2	14	6,84 ^a	4,79			
	3	9	8,16 ^a	1,85			

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 5. Сравнителен анализ на терапевтичните групи по полова принадлежност

Пол	Честота	Терапевтични групи			P
		1	2	3	
Мъже	n	12	14	9	0,107
	%	80,0	100,0	100,0	
Жени	n	3	0	0	0,107
	%	20,0	0,0	0,0	

От таблици 4 и 5 става ясно, че:

- Пациентите от терапевтичните групи са статистически уеднаквени по възраст на първи симптом, възраст при първа визита и давност на болестта при първа визита, както и по полова принадлежност;
- Това е добра предпоставка за коректност на последващите сравнения между тези групи.

Сравнителният анализ на групите според степента на подвижност показва, че (таблица б):

Таблица б. Статистически характеристики на участниците в проучването от вторите две изследвани групи: ходещи до 350м. и ходещи над 350м.

Показател	Ходене до 350 м.		Ходене над 350 м.		P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Възраст на първи симптом (месеци)	47,53	41,32	37,52	19,31	0,626
Възраст при първа визита (години)	13,24	10,16	8,60	2,97	0,032
Давност на болестта при първа визита (години)	9,28	7,69	5,49	3,28	0,065
	n	%	n	%	
Пол					0,579
Мъже	16	88,9	21	95,5	
Жени	2	11,1	1	4,5	

- Пациентите от тези групи са статистически уеднаквени по възраст на първи симптом, давност на болестта при първа визита, както и по полова принадлежност;
- Единствената сигнификантна разлика е по отношение на възрастта при първа визита, чиято средна стойност е значимо по-висока при пациентите от група 5;
- Тъй като давността на болестта е по-важен фактор и при тези две групи може да се твърди, че има добра предпоставка за коректност на последващите сравнения между тях.

1.5 Обсъждане

Като заболяване с X-рецесивно унаследяване, ПМД тип Дюшен засяга основно мъжкия пол. Жените обикновено са безсимптомни носителки или в редки случаи засегнати, с по-лека клинична картина. Включените в изследването 3 симптоматични пациентки са: момиче с лека симптоматика, болки в мускулите на подбедриците; второ момиче с тежка мускулна слабост, ставни контрактури и загуба на самостоятелната походка преди 10 год. възраст и жена на 50 год. възраст с мускулна слабост и миопатична походка. 37 (92,5%) от включените в изследването са от мъжки пол и 3 (7,5%) от женски пол (фигура 9). Нашият контингент потвърждава данните от научните изследвания за разпределението по пол. (Emery AE., 2002). Прави впечатление, че едно от момичетата е с нехарактерна за възрастта и пола тежка клинична симптоматика, но това се обяснява с резултатите от генетичното изследване (мутацията е делеция Del 46-52, хетерозиготна носителка) (Yoshioka M et al., 1986; Търнев и съавт., 2012; Giliberto F et al., 2014).

По отношение **генотипното разпределение на пациентите**, нашите резултати потвърждават описаните в литературата преобладаващи делеции 70% (Nishino et al., 2002; Emery AE, 2002; Bladen CL, 2015; Zhao W, 2021, Han X, 2022)(фигура 10). Това важи и за разположението на преобладаващите мутации в дисталната част на гена,

между екзоните 45-55 на DMD гена (Todorova A., 2008; Bladen CL et al., 2015; Nakamura A et al., 2017) (фигура 14). Резултатите от анамнестичните данни на първоначалните симптоми описващи началните прояви на проксимална мускулна слабост съвпадат с описаните от редица автори (Li QX et al., 2012, Liang WC et al., 2018, Batti Angulski A et al., 2023). Най-често съобщаваният от първоначалните симптоми при изследваните от нас пациенти е затруднение при изправянето от клекнало положение (n28=70% от пациентите), следван от затруднения при изкачване на стълби (n20=50%) и тровава походка (n7=17,5%) (Darras et al., 2015) (таблица 3).

Анализът по отношение **възрастта на първи симптом** показва, че нашите данни са в съответствие със световните (Bushby KM, 1999; Zalaudek I et al., 1999; Darras BT et al., 2022). Общо при 40% (15 мъже и 1 жена) от изследваните (n=40) възрастта на първи симптом е във възрастовата група до 24 месеца, от 24,01-48 месеца при 37,5% (14 мъже и 1 жена), при останалите 12,5% (5 мъже) - от 48,01-72 месеца и в 10% (3 мъже и една жена) над 48,01 месеца (фигура 12). Възрастта при първата визита на голяма част от участниците в нашето проучване в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ "Александровска" е по-висока от средната. 55% (20 мъже и 2 жени) от пациентите са във възрастовия диапазон 5-9,99 години, останалите 32,5% (13 мъже) са между 10-14,99 години и само един пациент е на възраст до 5 годишни при първа визита (фигура 13).

Същото личи и от **давността на заболяването при първа визита**, която е по-голяма от обичайната. В проучване на D'Amico, (2017) се съобщава за средна възраст от 41 месеца при диагностициране на пациенти с ПМД (D'Amico et al., 2017). Едва девет (22,5%) от участващите в проучването пациенти са се явили до 4 години отначалото на заболяването. Приблизително същия брой пациентите - 10 (25%) са закъснали от 8,1-12 години и така попадат в късната амбулаторна фаза от хода на заболяването, което според нас води до закъснение включването на адекватна терапия и рехабилитация (фигура 14).

Груповото разпределение на пациентите е направено с оглед проследяване ефекта на най-подходящата за конкретния случай терапия и възможността да бъдат включени в подходящо етиопатогенетично лечение (РНК терапия при nmDMD и exon skipping). На функционален принцип разделихме котингента на група ходещи до и над 350 метра, защото това разстояние е прието като предиктор за близка инвалидизация (McDonald CM et al., 2010; McDonald CM et al., 2013) (фигури 15 и 16). Обичайно в клиничните проучвания се сравняват амбулаторни и рядко неамбулаторни пациенти, докато ние решехме да разделим пациентите в зависимост от техния функционален капацитет поради различната прогноза. Така при подробният анализ на показателите възраст на първи симптом, възраст при първа визита и давност на болестта в терапевтичните и функционалните (според способностите за ходене) групи на пациентите показва, че възрастта на проявите на първи симптом съвпада с данните в литературата. В групите 2, 3 и 6 този показател е отчетен между 32,29-40,00 месеци, а в 1 и 5 групи е във възрастовия диапазон между 47,53 - 52,90 месеци, което е пресимптоматичен или ранен амбулаторен стадий от развитието на заболяването. Наблюдаваната значимо по-висока сигнификантна разлика по отношение на възрастта при първа визита при пациентите с ходене до 350м. ни дава основание да предположим, че недостатъчната осведоменост за болестта и неразпознаването на първите симптоми

сред родителите и медицинските специалисти може да доведе до късното диагностициране и терапия. (Таблицы 4 - 6)

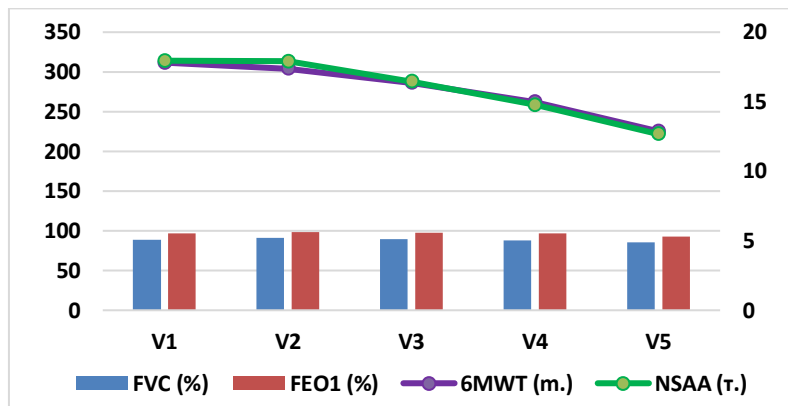
2. Лонгитудинално проследяване на функционалните показатели на пациентите. Съпоставяне на показателите в групите:

- Според терапията - група 1. Кинезитерапия, група 2. Кинезитерапия и Кортикостероидна терапия , група 3. Кинезитерапия, Кортикостероиди и Генна терапия
- Според функционалните способности - група 5. Ходещи до 350 метра и група 6. Ходещи над 350 метра.

2.1 Динамика и сравнителен анализ на дихателните показатели - ФВК% и ФЕО1% и моторните показатели - NSAA (точки) и 6MWT (метри) по групи.

Таблица 7. Сравнителен анализ на показателите Форсиран Витален Капацитет %, Форсиран Експираторен Обем %, North Star Ambulatory Assessment (оценка) и разстояние изминато за 6 минути ходене (метри).

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Форсиран витален капацитет (%)	Общо		88,78 ^a	17,23	90,84 ^a	16,52	89,37 ^a	17,39	88,22 ^a	19,43	85,52 ^a	20,61
	1		77,25 ^a	13,59	79,76 ^a	17,19	78,67 ^a	19,26	76,62 ^a	21,93	74,41 ^a	22,92
	2		94,20 ^a	10,79	94,82 ^a	9,68	92,60 ^a	11,57	91,69 ^a	13,89	87,26 ^a	17,74
	3		99,66 ^a	19,51	102,68 ^a	11,76	101,08 ^a	10,41	100,75 ^a	10,16	98,71 ^a	9,07
	5		81,72 ^{ad}	18,95	84,61 ^{ad}	20,16	81,69 ^a	20,59	79,72 ^{bd}	23,26	76,16 ^c	22,33
	6		94,35 ^a	13,81	95,76 ^a	11,25	95,42 ^a	11,69	94,93 ^a	12,79	92,91 ^a	16,14
	P		0,005		0,047		0,011		0,015		0,003	
Форсиран експираторен Обем (%)	Общо		96,57 ^{ac}	18,42	98,26 ^a	19,03	97,85 ^a	18,65	96,59 ^a	20,84	92,67 ^{bc}	23,35
	1		88,70 ^{ad}	16,90	90,39 ^{acd}	18,85	88,95 ^a	20,81	85,82 ^{bde}	22,90	81,98 ^{ce}	25,51
	2		100,55 ^a	20,24	103,22 ^a	17,40	102,39 ^a	11,81	103,95 ^a	14,82	97,52 ^a	22,29
	3		102,35 ^a	16,32	103,02 ^a	19,30	104,44 ^a	17,62	102,62 ^a	17,72	100,61 ^a	14,88
	5		92,25 ^{ac}	21,04	93,83 ^a	21,24	91,71 ^{ac}	22,05	89,04 ^{bc}	24,57	82,19 ^d	24,85
	6		99,99 ^a	15,80	101,76 ^a	16,86	102,70 ^a	14,26	102,55 ^a	15,54	100,94 ^a	18,84
	P		0,046		0,139		0,040		0,041		0,004	
North Star Ambulatory Assessment (оценка)	Общо		17,95 ^a	10,14	17,90 ^a	10,58	16,46 ^b	10,74	14,77 ^c	11,10	12,67 ^d	12,14
	1		14,20 ^a	10,95	13,67 ^b	10,85	12,00 ^c	11,05	10,87 ^d	11,19	8,40 ^e	11,79
	2		17,77 ^{aefg}	9,25	18,85 ^a	10,95	17,69 ^{bc}	10,88	15,15 ^{cf}	11,67	12,23 ^{dg}	12,80
	3		21,78 ^a	8,39	21,33 ^{ac}	8,44	19,44 ^{ac}	8,29	17,56 ^{bc}	8,53	16,78 ^{ac}	9,43
	5		9,67 ^a	7,26	9,11 ^a	7,42	7,61 ^b	6,76	6,17 ^c	6,55	4,72 ^d	6,60
	6		25,05 ^{ae}	5,98	25,43 ^a	6,08	24,05 ^{bc}	7,02	22,14 ^c	8,60	19,48 ^d	11,73
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Разстояние изминато за 6 минути ходене (метри)	Общо		311,69 ^a	160,22	304,00 ^a	164,69	286,23 ^b	170,71	262,23 ^c	170,52	225,26 ^d	188,42
	1		272,93 ^{af}	192,77	260,60 ^{bf}	192,99	227,00 ^c	189,97	197,20 ^d	183,08	162,87 ^e	195,56
	2		315,62 ^{ac}	160,20	307,46 ^{ac}	167,71	303,08 ^a	181,82	274,23 ^{bc}	185,25	216,62 ^{bc}	213,38
	3		345,00 ^{ac}	104,84	347,67 ^{ac}	112,64	328,11 ^{ac}	106,01	316,78 ^a	97,51	294,11 ^{bc}	95,82
	5		182,94 ^a	140,74	167,06 ^b	139,68	143,78 ^c	131,90	120,67 ^d	119,35	92,44 ^e	120,53
	6		422,05 ^{ad}	65,04	421,38 ^a	60,03	408,33 ^a	81,62	383,57 ^{bd}	98,19	339,10 ^c	160,08
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

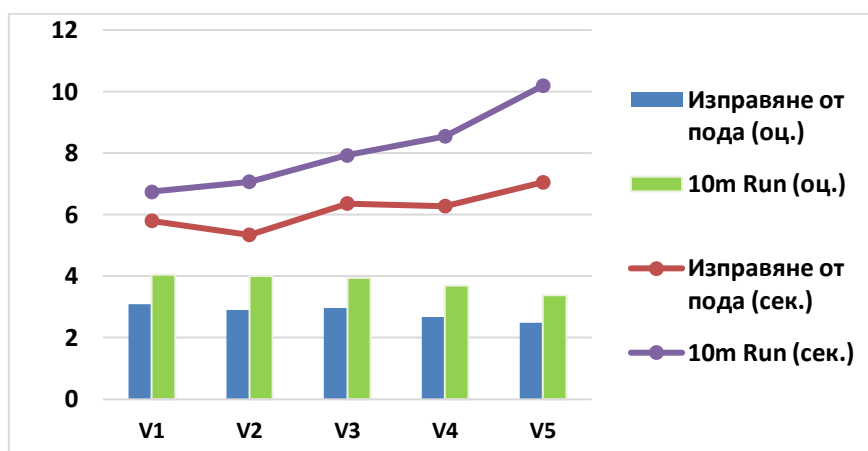


Фигура 17. Динамика на средни стойности на дихателните - ФВК% и ФЕО1% и моторни показатели - NSAA (точки) и 6MWT (метри)

На таблица 7 и фигура 17 се вижда, че:

- При цялата извадка, трите терапевтични групи и пациентите с ходене над 350 метра не се установява сигнификантна динамика на **Форсирания витален капацитет (ФВК%)**. При ходещите до 350 метра този показател бележи статистически значим спад на петата визита спрямо предишните четири. И при петте визити средните стойности на форсирания витален капацитет в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- Другият дихателен показател - **Форсиран експираторен обем (ФЕО1%)** има сигнификантен спад на петата визита спрямо предишните четири само в групата с ходене под 350 метра, не особено устойчива тенденция на спад при по-късните визити в цялата извадка и групата имаща само кинезитерапия, докато при останалите групи статистически значима динамика не се наблюдава. При този показател на първа, трета, четвърта и пета визити, средните стойности на групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- **North Star Ambulatory Assessment (оценка)** – при този тест се установява статистически достоверна тенденция на спад в цялата извадка, и почти всички групи на изследване с изключение на терапевтична група 3 (най-вероятно поради сравнително малкия брой случаи в групата). И при петте визити средните стойности на разглеждания тест в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- **Разстоянието изминато за 6 минути ходене (метри)** – при този тест се установява статистически достоверна тенденция на спад в цялата извадка и всички групи на изследване. И при петте визити средните стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на група 5.

2.2 Динамика и сравнителен анализ на моторните показатели - Изправяне от пода (оценка), време за изправяне от пода, 10 метра бягане/ходене (оценка) и време за 10 метра бягане/ходене по групи.



Фигура 18. Динамика на средните стойности на функционалните показатели - Изправяне от пода - оценка и време; 10 метра бягане/ходене - оценка и време

Таблица 8. Сравнителен анализ на показателите Изправяне от пода (оценка), време за изправяне от пода (секунди), 10 метра бягане/ходене (оценка) и време за бягане/ходене на 10 метра (секунди)

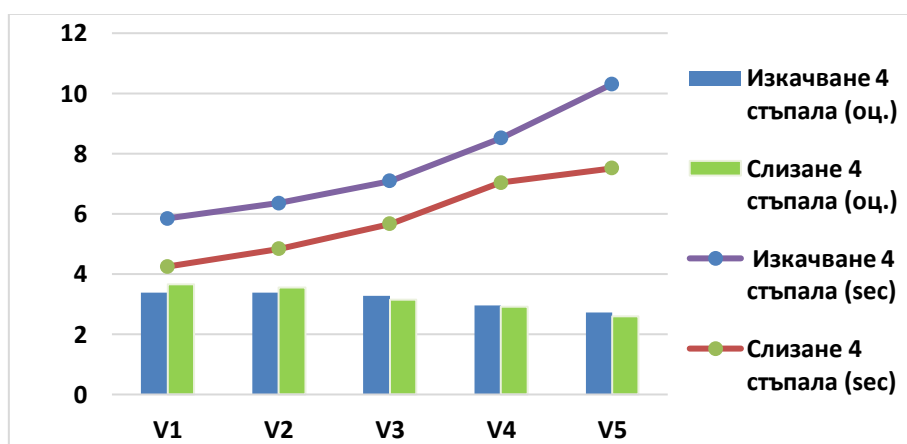
Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Изправяне от пода (оценка)	Общо		3,10 ^a	1,48	2,90 ^{ad}	1,47	2,97 ^a	1,60	2,67 ^{bd}	1,72	2,49 ^c	1,73
	1		2,73 ^a	1,62	2,47 ^{ac}	1,36	2,47 ^a	1,60	2,13 ^{bc}	1,64	2,00 ^{bc}	1,65
	2		3,00 ^a	1,41	3,08 ^a	1,55	3,00 ^a	1,53	2,62 ^a	1,71	2,54 ^a	1,90
	3		3,44 ^a	1,24	3,33 ^a	1,32	3,22 ^a	1,39	3,00 ^{ac}	1,50	2,67 ^{bc}	1,41
	5		2,06 ^a	1,06	2,06 ^a	1,06	1,89 ^a	1,02	1,56 ^b	0,92	1,44 ^b	0,98
	6		4,00 ^a	1,18	3,62 ^{ac}	1,40	3,90 ^a	1,41	3,62 ^a	1,69	3,38 ^{bc}	1,75
	P		<0,001		0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Време за изправяне от пода (секунди)	Общо		5,80 ^{ac}	3,11	5,34 ^b	2,12	6,36 ^{cf}	3,64	6,28 ^c	3,72	7,05 ^{def}	4,33
	1		3,33	1,31	3,65	0,92	3,88	2,04	4,47	2,32	4,76	2,41
	2		6,23	2,97	5,58	1,89	5,79	2,28	6,03	2,95	7,28	4,13
	3		7,57	3,64	6,46	2,59	9,35	4,65	8,81	4,86	9,35	5,51
	5		5,99	2,33	6,47	2,86	10,55	5,89	9,38	6,23	11,00	6,74
	6		5,77 ^{ad}	3,27	5,18 ^{ad}	2,08	5,76 ^{bc}	3,09	5,84 ^{ac}	3,37	6,49 ^{bd}	3,92
	P		-		-		-		-		-	
10 метра бягане/ходене (оценка)	Общо		4,05 ^a	1,49	4,00 ^a	1,47	3,95 ^a	1,54	3,69 ^b	1,58	3,38 ^c	1,83
	1		3,53 ^a	1,51	3,47 ^{ac}	1,51	3,33 ^{ac}	1,63	3,13 ^{bc}	1,60	2,67 ^b	1,76
	2		4,08 ^a	1,61	3,92 ^a	1,55	3,92 ^a	1,55	3,69 ^a	1,75	3,23 ^a	2,01
	3		4,44 ^{ac}	1,01	4,56 ^{ad}	0,88	4,56 ^a	0,88	4,11 ^{bc}	0,78	4,22 ^{bd}	0,97
	5		3,00 ^a	1,37	2,94 ^a	1,35	2,83 ^{ac}	1,42	2,56 ^{bc}	1,38	2,22 ^b	1,48
	6		4,95 ^{ac}	0,86	4,90 ^{ac}	0,83	4,90 ^a	0,83	4,67 ^{bc}	0,97	4,38 ^b	1,50
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Време за бягане/ходене на 10 метра (секунди)	Общо		6,75 ^a	4,36	7,07 ^b	4,50	7,93 ^c	5,69	8,55 ^d	5,15	10,19 ^e	7,22
	1		6,75 ^{ac}	2,34	7,60 ^{bf}	2,68	8,34 ^{cg}	2,94	10,04 ^d	5,27	11,91 ^{def}	9,05
	2		5,34 ^{ac}	0,90	5,51 ^a	1,70	5,90 ^a	2,11	6,60 ^{bc}	3,15	8,98 ^{ac}	6,93
	3		8,49 ^{ac}	7,04	8,51 ^{bc}	7,08	10,20 ^a	8,96	9,87 ^a	6,42	11,02 ^a	6,48
	5		10,02 ^a	7,07	10,97 ^b	6,79	12,03 ^{ce}	8,84	13,04 ^d	6,30	15,81 ^{de}	8,69
	6		5,38 ^{ac}	1,14	5,42 ^a	1,28	6,21 ^b	2,41	6,67 ^{ce}	3,20	7,83 ^{df}	5,09
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,003	

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Проведеният сравнителен анализ на следващите 4 показателя (таблица 8, фигура 18) установи, че:

- При показателя **Изправяне от пода (оценка)** има тенденция на понижаване особено след третата визита. Тази тенденция се наблюдава както в извадката като цяло така и в почти всички групи (без група 2). И при петте визити средните стойности на теста в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- Показателят **Изправяне от пода (време, секунди)** има статистическа представителност само в извадката като цяло и в групата с по-висока подвижност. При тях се наблюдава слаба тенденция на нарастване. Между групови сравнения не са правени поради липса на статистическа представителност на повечето групи. Тя се дължи на това, че много от пациентите не са в състояние да извършат оценяваното движение;
- Следващият показател **10 метра бягане/ходене (оценка)** бележи тенденция на сигнификантен спад с течение на времето (с изключение на терапевтична група 2). При него и при петте визити, средните стойности на групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- При свързаният с предишния показател **време за 10 метра пробягване/ходене (секунди)** участват само можещите да извършват това действие. За цялата извадка, трите терапевтични групи и пациентите с ходене до и над 350 метра се установява сигнификантна възходяща динамика по време на проследяването. И при петте визити средните стойности на времето са статистически достоверно по-високи при по-малко подвижната група спрямо тези на групата с ходене над 350 метра.

2.3 Динамика и сравняване на функционалните показатели - време за изкачване на 4 стъпала, изкачване на 4 стъпала (оценка), време за слизане на 4 стъпала и слизане на 4 стъпала (оценка) по групи.



Фигура 19. Динамика на средните стойности на функционалните показатели - Изкачване на 4 стъпала - оценка и време; Слизане на 4 стъпала - оценка и време

Таблица 9. Сравнителен анализ на показателите време за изкачване на 4 стандартни стъпала (сек.), Изкачване на 4 стандартни стъпала (оценка), Слизане на 4 стандартни стъпала (време в сек.) и Слизане на 4 стандартни стъпала (оценка)

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Време за изкачване на 4 стъпала, (секунди)	Общо		5,85 ^a	5,29	6,35 ^a	6,00	7,09 ^b	6,19	8,51 ^c	7,25	10,31 ^d	9,19
	1		7,05	6,27	7,22	6,69	8,74	7,43	9,99	8,25	11,80	9,56
	2		3,93 ^a	1,29	5,20 ^a	5,38	5,07 ^a	4,51	6,34 ^a	6,61	10,15 ^a	11,60
	3		7,29 ^{ac}	6,85	7,42 ^a	6,87	8,68 ^{ac}	6,73	10,71 ^{ac}	7,24	11,10 ^{bc}	7,64
	5		11,23 ^a	8,02	13,43 ^{ad}	7,91	14,25 ^{bde}	7,48	15,44 ^{bd}	8,15	17,80 ^{ce}	8,25
	6		3,87 ^a	1,40	3,74 ^a	1,54	4,46 ^a	2,71	5,95 ^b	5,02	7,55 ^b	8,05
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Изкачване на 4 стъпала (оценка)	Общо		3,38 ^a	1,94	3,38 ^a	1,91	3,28 ^a	1,90	2,95 ^b	1,86	2,72 ^c	1,90
	1		2,67 ^{ac}	1,88	2,73 ^a	1,98	2,47 ^a	1,77	2,20 ^{ac}	1,66	2,07 ^{bc}	1,71
	2		3,46 ^a	1,98	3,31 ^a	1,93	3,38 ^a	1,94	3,00 ^{ac}	1,91	2,54 ^{bc}	1,81
	3		3,89 ^{ac}	1,69	4,00 ^a	1,41	3,89 ^a	1,62	3,44 ^b	1,59	3,33 ^{bc}	1,80
	5		1,83 ^a	1,04	1,83 ^a	1,04	1,78 ^{ac}	1,17	1,72 ^{ac}	1,18	1,44 ^{bc}	0,62
	6		4,71 ^{ac}	1,49	4,71 ^a	1,42	4,57 ^a	1,40	4,00 ^{bc}	1,70	3,81 ^b	1,97
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Време за слизане на 4 стъпала (секунди)	Общо		4,25 ^a	3,05	4,83 ^{ad}	4,05	5,66 ^{be}	4,98	7,04 ^c	6,52	7,51 ^{cde}	8,11
	1		5,80	4,90	6,69	5,95	7,79	6,96	9,56	9,17	11,80	11,84
	2		3,02	0,58	3,23	1,27	2,97	1,33	3,38	1,48	3,10	1,73
	3		4,04 ^{ac}	2,07	4,69 ^a	3,69	6,59 ^{acd}	4,54	8,58 ^{bc}	5,90	8,21 ^{bd}	6,54
	5		8,36	4,50	10,12	6,17	9,60	7,13	12,36	8,42	14,17	11,33
	6		3,11 ^{ac}	0,98	3,37 ^a	1,32	4,57 ^{ac}	3,78	5,57 ^b	5,27	5,66 ^{ac}	6,19
	P		-		-		-		-		-	
Слизане на 4 стъпала (оценка)	Общо		3,67 ^a	1,96	3,56 ^a	1,97	3,15 ^b	1,87	2,92 ^c	1,84	2,59 ^d	1,86
	1		2,93 ^{ac}	1,94	2,87 ^a	1,92	2,60 ^{ad}	1,88	2,40 ^{bcd}	1,92	2,27 ^{bc}	1,98
	2		3,69 ^a	1,97	3,69 ^{ac}	1,97	3,23 ^{ac}	1,74	3,00 ^{bc}	1,73	2,38 ^b	1,90
	3		4,56 ^a	1,81	4,33 ^a	1,94	3,56 ^{ac}	2,01	3,22 ^{bc}	1,79	2,89 ^{bc}	1,45
	5		2,06 ^a	1,35	1,89 ^a	1,18	1,72 ^{ad}	1,02	1,56 ^{bd}	0,78	1,33 ^c	0,59
	6		5,05 ^a	1,20	5,00 ^a	1,22	4,38 ^b	1,53	4,10 ^b	1,67	3,67 ^c	1,91
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

* еднакви букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

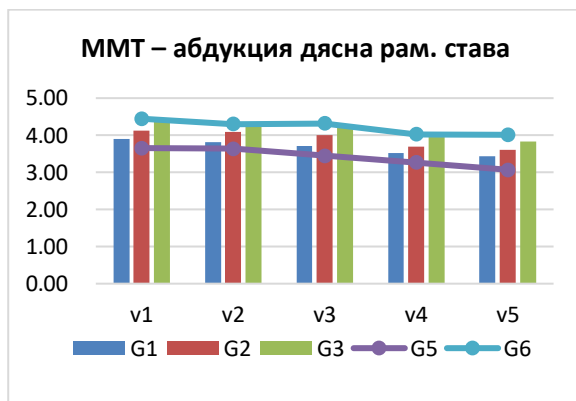
Проведеният сравнителен анализ на показателите за **изкачване на 4 стъпала - време, изкачване на 4 стъпала - оценка, слизане на 4 стъпала - време и слизане на 4 стъпала - оценка** (таблица 9, фигура 19) установи, че:

- При първия показател участват само можещите да извършват това действие. За цялата извадка, терапевтична група 3 и пациентите с ходене до и над 350 метра се установява сигнификантна възходяща динамика по време на проследяването. (Терапевтична група 1 няма нужната статистическа представителност, а при терапевтична група 2 процесът е стационарен). И при петте визити средните стойности на **времето** (в секунди) са статистически достоверно по-високи при по-малко подвижната група спрямо тези на групата с ходене над 350 метра;
- При показателя тест за **Изкачване на 4 стъпала (оценка)** има тенденция на понижаване особено след третата визита. Тази тенденция се наблюдава както в извадката като цяло така и във всички групи на изследване. И при петте визити средните стойности на теста в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;

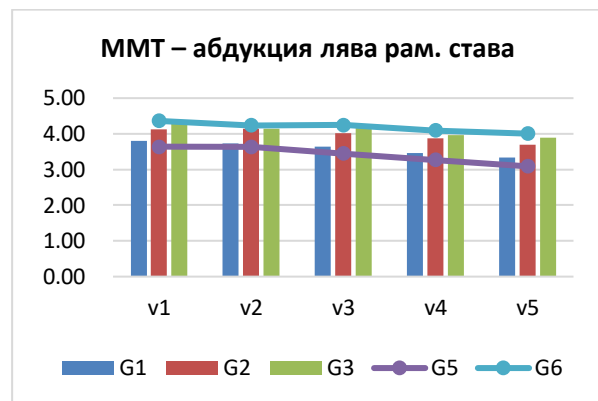
- При тест **Слизане на 4 стъпала, време в секунди** участват отново само можещите да извършат това действие. За цялата извадка, терапевтична група 3 и пациентите с ходене до и над 350 метра се установява сигнификантна възходяща динамика по време на проследяването. (Групите на изследване 1, 2 и 5 нямат нужната статистическа представителност). И при петте визити средните стойности на времето са по-високи (в алгебричен план) при по-малко подвижната група спрямо тези на групата с ходене над 350 метра;

- **Слизане на 4 стъпала, оценка** – при този тест се установява статистически достоверна тенденция на спад в цялата извадка и всички групи на изследване. И при петте визити средните стойности в групата с ходене над 350м са статистически достоверно по-високи от тези на група 5.

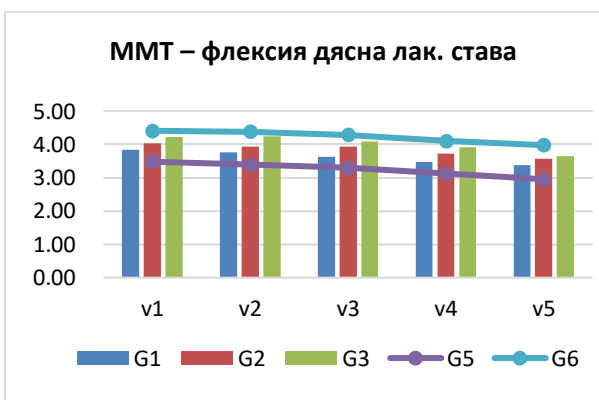
4.2.4 Динамика и сравнителен анализ на показателите от ММТ за оценка на мускулната слабост в проксималните мускулни групи за горни и долни крайници.



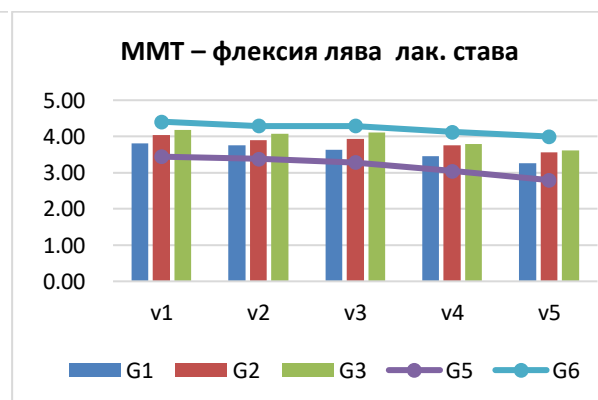
Фигура 20. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на абдукция в дясна раменна става



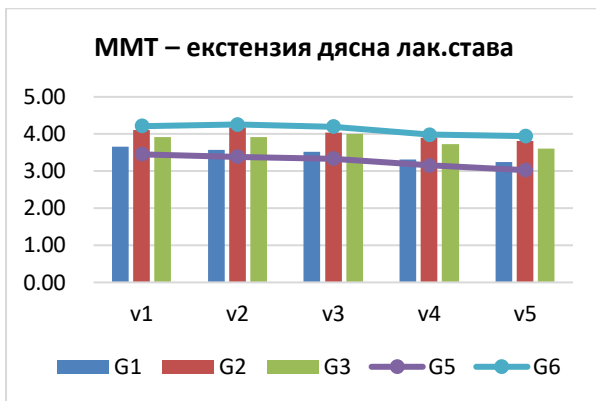
Фигура 21. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на абдукция в лява раменна става



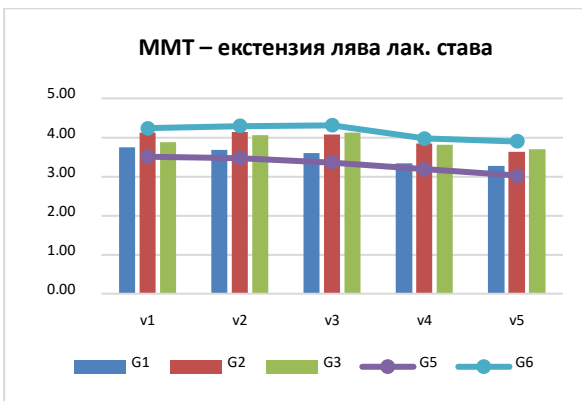
Фигура 22. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на флексия в дясна лакътна става



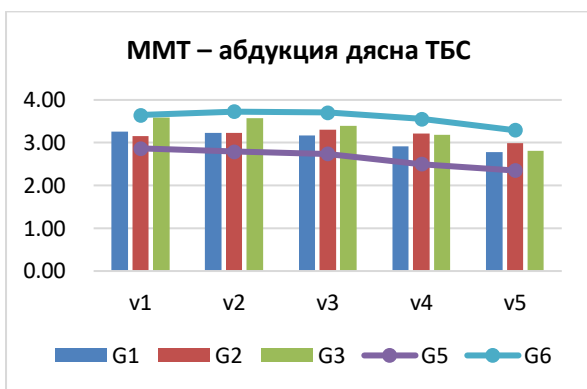
Фигура 23. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на абдукция в лява лакътна става



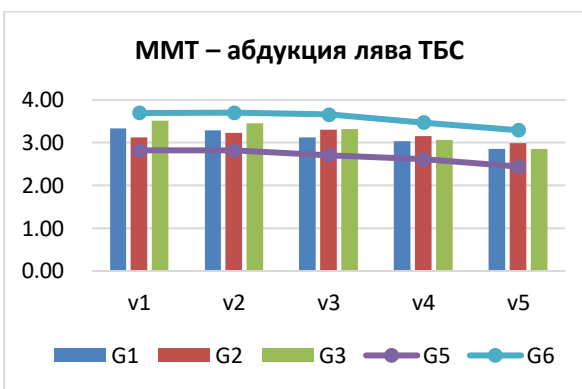
Фигура 24. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на екстензия в дясна лакътна става



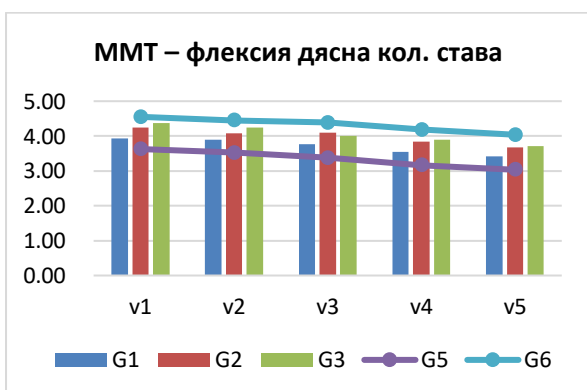
Фигура 25. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на абдукция в лява тазобедрена става



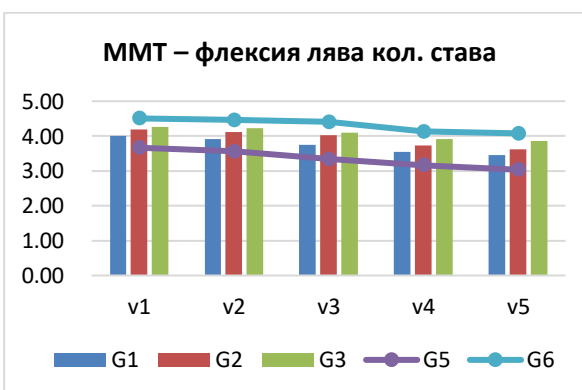
Фигура 26. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на абдукция в дясна тазобедрена става



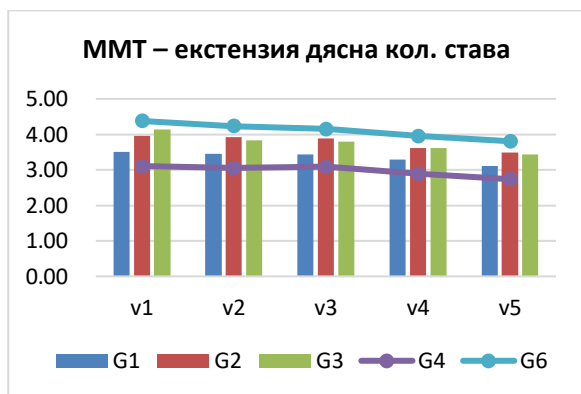
Фигура 27. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на екстензия в лява лакътна става



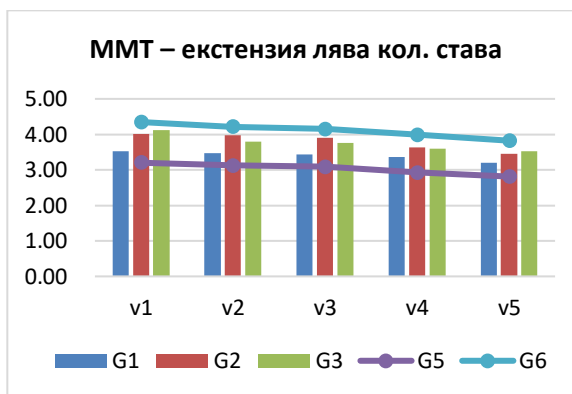
Фигура 28. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на флексия в дясна колянна става



Фигура 29. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на флексия в лява колянна става



Фигура 30. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на екстензия в дясна колянна става



Фигура 31. Динамика в средните стойности на оценките от ММТ на екстензия в лява колянна става

Проведеният сравнителен анализ на показателите за **оценка на мускулната слабост чрез ММТ** (фигури 20-25) установи, че:

- При цялата извадка, във всички групи се наблюдава тенденция на спад. При петте визити средните стойности на разглежданите показатели **абдукция в дясна и лява раменна става, флексия в дясна и лява лакътна става, и екстензия в дясна и лява лакътна става** в група 6 - ходещи над 350 метра са статистически по-високи от тези на група 5 - ходещи до 350метра.
- Тенденцията на намаление на средните стойности за всички групи и двете изследвани страни се установява след третата визита. Единствено за показателя флексия в лакътната става при по-малко подвижната група този спад е статистически значим.
- Разликите на средните стойности на показателите в изследваните групи между двете (дясна и лява) страни са нищожни.

От фигури 26-31 става ясно, че:

- При показателя **абдукция в тазобедрена става** (в дясна и лява изследвани страни) най-ниските средни стойности са на групата ходещи до 350 метра, следвани от показателя **екстензия в колянна става** и на последно място показателя **флексия в колянна става**, т.е мускулната слабост настъпва най-бавно във флексорната мускулатура.
- Разликите между първа, втора и трета визита за двете страни (дясно и ляво) на трите изследвани параметри са с гранична сигнификантност, докато при четвърта и пета визита се наблюдават статистически значими разлики.

2.5 Динамика и сравнителен анализ на **показателите от ръчната динамометрия за оценка на мускулната сила в проксималните мускулни групи на горни и долни крайници.**

Таблица 10. Сравнителен анализ на показателите за оценка на мускулната сила от динамометрията на абдукция в дясна раменна става, флексия в дясната лакътна става, екстензия в дясна лакътна става и абдукция в дясна тазобедрена става по групи.

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Абдукция в дясна раменна става	Общо		3,78 ^{ac}	1,36	3,65 ^{ac}	1,29	3,74 ^{bc}	1,40	3,60 ^a	1,49	3,60 ^{ac}	1,66
	1		3,39 ^a	1,51	3,21 ^a	1,53	3,28 ^a	1,62	3,22 ^a	2,05	3,13 ^a	2,19
	2		4,25 ^a	1,28	4,19 ^a	1,13	4,24 ^a	1,38	3,92 ^a	1,12	4,13 ^a	1,37
	3		4,03 ^a	1,07	3,84 ^a	0,62	3,98 ^a	0,80	3,90 ^a	0,78	3,78 ^a	0,91
	5		3,53 ^a	1,37	3,30 ^b	1,32	3,14 ^b	1,27	3,01 ^b	1,36	2,79 ^c	1,37
	6		3,99 ^a	1,34	3,94 ^a	1,21	4,25 ^a	1,32	4,11 ^a	1,44	4,30 ^a	1,60
	P			0,336		0,133		0,018		0,027		0,003
Флексия в дясна лакътна става	Общо		3,61 ^a	1,47	3,45 ^a	1,48	3,31 ^a	1,57	3,10 ^b	1,81	2,99 ^c	2,02
	1		3,05 ^{ac}	1,48	3,06 ^{ac}	1,71	2,87 ^{bc}	1,73	2,79 ^{bc}	2,51	2,66 ^b	2,64
	2		4,10 ^{ac}	1,53	3,99 ^a	1,52	3,75 ^{ac}	1,63	3,36 ^{bc}	1,38	3,32 ^{ac}	1,90
	3		3,90 ^{ac}	1,27	3,34 ^{ace}	0,93	3,47 ^a	1,23	3,21 ^{bc}	1,08	3,03 ^{de}	1,05
	5		3,09 ^a	1,47	2,95 ^a	1,49	2,64 ^b	1,40	2,28 ^c	1,34	2,11 ^d	1,26
	6		4,05 ^{ac}	1,35	3,89 ^{ac}	1,36	3,89 ^a	1,51	3,80 ^{ac}	1,90	3,74 ^{bc}	2,26
	P			0,040		0,045		0,008		0,002		0,005
Екстензия в дясна лакътна става	Общо		3,10 ^a	1,65	2,92 ^{ac}	1,52	2,97 ^a	1,58	2,76 ^{bc}	1,67	2,74 ^{bc}	1,85
	1		2,53 ^a	1,95	2,51 ^a	1,99	2,54 ^a	1,90	2,41 ^a	2,19	2,37 ^a	2,41
	2		3,54 ^{ac}	1,48	3,36 ^a	1,28	3,33 ^{ac}	1,58	3,10 ^{bc}	1,40	3,04 ^{ac}	1,63
	3		3,38 ^{ac}	1,42	2,83 ^{ac}	0,95	3,12 ^a	1,03	2,82 ^{ac}	1,17	2,77 ^{bc}	1,29
	5		2,53 ^a	1,65	2,43 ^a	1,47	2,32 ^a	1,47	2,10 ^b	1,44	2,01 ^b	1,49
	6		3,59 ^a	1,53	3,34 ^a	1,47	3,52 ^a	1,48	3,33 ^a	1,67	3,36 ^a	1,94
	P			0,757		0,697		0,125		0,219		0,140
Абдукция в тазобедрена става	Общо		4,77 ^a	1,32	5,23 ^a	1,68	5,19 ^a	1,61	5,03 ^a	1,59	4,99 ^a	1,48
	1		4,91 ^a	1,53	5,07 ^a	1,72	5,03 ^a	1,80	4,95 ^a	2,00	4,90 ^a	1,86
	2		4,91 ^a	1,53	5,87 ^{bc}	2,02	5,66 ^{ac}	1,76	5,31 ^{ac}	1,54	5,23 ^{ac}	1,39
	3		4,49 ^a	0,61	4,73 ^a	0,94	4,92 ^a	1,00	4,83 ^a	0,93	4,81 ^a	1,09
	5		5,04 ^{ac}	1,68	5,06 ^{ac}	1,71	4,79 ^a	1,67	4,69 ^{bc}	1,79	4,67 ^b	1,65
	6		4,54 ^a	0,89	5,38 ^b	1,69	5,52 ^b	1,51	5,31 ^b	1,38	5,26 ^b	1,29
	P			0,815		0,647		0,165		0,241		0,214

От анализа на резултатите от таблица 10, фигури 32, 34, 36 и 38 се вижда, че:

- При цялата извадка, трите терапевтични групи и пациентите с ходене над 350 метра не се установява сигнификантна динамика на показателя динамометрия на **абдукцията в дясна раменна става**. При ходещите до 350 метра този показател бележи статистически значим спад на втората визита спрямо първата, застои до четвъртата и статистически достоверен спад на петата. При последните три визити средните му стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- При динамометрията на **флексия в дясната лакътна става** се наблюдава тенденция на спад, значимо по-изразен в цялата извадка и групи 1 и 5. И при петте визити средните стойности на разглеждания показател в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- Слабо намаление на средните стойности се установява при показателя динамометрия на **екстензия в дясна лакътна става** имащо статистическа значимост

в цялата извадка и в групата с ходене до 350 метра. И при петте визити разликите между средните стойности на групи 5 и 6 са статистически нищожни;

- Разнопосочна сигнификантна тенденция се наблюдава при показателя **динамометрия абдукция в дясна тазобедрена става**. При ходещите до 350 метра средните стойности се понижават в процеса на проследяването, докато при подвижната група се увеличават. Разликите между средните стойности на групи 5 и 6 са статистически нищожни и при петте визити.

Таблица 11. Сравнителен анализ на показателите за оценка на мускулната сила от динамометрията на абдукция в лява раменна става, флексия в лявата лакътна става, екстензия в лява лакътна става и абдукция в лява тазобедрена става.

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Абдукция в лява раменна става	Общо		3,65 ^{ac}	1,53	3,85 ^{ac}	1,75	3,83 ^a	1,72	3,63 ^{bc}	1,55	3,64 ^{ac}	1,76
	1		3,40 ^{ac}	1,89	3,48 ^{bc}	2,26	3,34 ^a	2,16	3,16 ^{ac}	2,13	3,14 ^{ac}	2,32
	2		3,89 ^a	1,36	4,43 ^a	1,60	4,30 ^a	1,64	4,18 ^a	1,17	4,13 ^a	1,50
	3		4,03 ^a	1,13	3,96 ^a	0,58	4,23 ^a	0,60	3,83 ^a	0,42	4,02 ^a	0,76
	5		3,49 ^a	1,66	3,45 ^a	1,65	3,26 ^a	1,63	3,04 ^b	1,52	2,83 ^b	1,47
	6		3,79 ^a	1,44	4,20 ^a	1,79	4,31 ^a	1,68	4,13 ^a	1,43	4,33 ^a	1,73
	P		0,381		0,132		0,042		0,035		0,006	
Флексия в лява лакътна става	Общо		3,40 ^a	1,48	3,41 ^a	1,69	3,25 ^a	1,66	3,04 ^b	1,70	2,86 ^c	1,88
	1		3,00 ^{abcd}	1,62	3,23 ^a	2,13	3,01 ^{be}	2,16	2,80 ^{ce}	2,42	2,63 ^d	2,58
	2		3,77 ^a	1,55	3,87 ^a	1,56	3,49 ^a	1,57	3,32 ^a	1,33	3,15 ^a	1,66
	3		3,57 ^{ac}	1,28	3,21 ^a	0,96	3,38 ^{ac}	0,91	3,03 ^{ac}	0,70	2,77 ^{bc}	0,86
	5		2,92 ^a	1,52	2,87 ^a	1,57	2,52 ^{ad}	1,37	2,18 ^{bd}	1,30	2,06 ^c	1,39
	6		3,80 ^{abc}	1,36	3,87 ^{abc}	1,68	3,88 ^{ad}	1,66	3,77 ^{bd}	1,69	3,56 ^c	2,00
	P		0,051		0,039		0,004		0,001		0,006	
Екстензия в лява лакътна става	Общо		3,04 ^{ad}	1,53	2,96 ^{ad}	1,51	2,99 ^a	1,65	2,81 ^{bd}	1,63	2,72 ^c	1,83
	1		2,61 ^{ac}	1,79	2,61 ^{ac}	2,00	2,70 ^{bc}	2,15	2,51 ^a	2,23	2,42 ^a	2,46
	2		3,39 ^{ac}	1,26	3,35 ^a	1,21	3,14 ^{ac}	1,30	2,88 ^{bc}	1,23	2,86 ^{bc}	1,54
	3		3,38 ^a	1,52	2,94 ^a	1,03	3,28 ^a	1,34	3,11 ^a	1,15	2,93 ^a	1,19
	5		2,57 ^{ad}	1,65	2,56 ^a	1,68	2,36 ^{bd}	1,62	2,16 ^c	1,63	2,07 ^c	1,59
	6		3,44 ^a	1,33	3,31 ^a	1,30	3,52 ^a	1,51	3,36 ^a	1,44	3,28 ^a	1,87
	P		0,019		0,019		0,002		0,001		0,008	
Абдукция в лява тазобедрена става	Общо		4,96 ^a	1,76	5,43 ^{ac}	1,97	5,56 ^{bc}	2,02	5,33 ^{ac}	1,94	5,33 ^{ac}	2,04
	1		5,04 ^a	2,27	5,22 ^a	2,33	5,12 ^a	2,40	5,21 ^a	2,65	5,17 ^a	2,63
	2		5,09 ^a	1,72	6,19 ^{ac}	2,06	6,40 ^{bc}	2,01	5,74 ^{ac}	1,59	5,73 ^{ac}	1,97
	3		4,67 ^a	0,98	4,84 ^a	0,82	5,26 ^a	1,07	5,07 ^a	0,94	5,03 ^a	1,23
	5		5,19 ^{ac}	2,27	5,15 ^a	2,09	5,02 ^a	2,21	4,69 ^{bc}	2,02	4,73 ^{ac}	2,17
	6		4,76 ^a	1,21	5,67 ^b	1,88	6,03 ^b	1,76	5,87 ^b	1,74	5,84 ^b	1,83
	P		0,861		0,219		0,048		0,051		0,046	

От таблица 11, фигури 33, 35, 37 и 39 става ясно, че:

- Единствено при ходещите до 350 метра се установява сигнификантна низходяща динамика на показателя **абдукция в лява раменна става - динамометрия** (визити 4 и 5). При последните три визити средните му стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- При **Флексия в лявата лакътна става - динамометрия** се наблюдава сигнификантна тенденция на спад в цялата извадка и групите на изследване (без група 2). И при петте визити средните стойности на разглеждания показател в групата с ходене над 350 метра са статистически значимо по-високи от тези на по-малко подвижната група;

- Слабо намаление на средните стойности се установява при показателя **Екстензия в лява лакътна става - динамометрия** имащо статистическа достоверност в цялата извадка и в групата с ходене до 350 метра. И при петте визити средните стойности на група 6 сигнификантно по-високи от тези на група 5;

- Разнопосочна статистически достоверна тенденция се наблюдава при показателя **Абдукция в лява тазобедрена става - динамометрия**. При ходещите до 350 метра средните стойности се понижават в процеса на проследяването, докато при неподвижната група се увеличават. Разликите между средните стойности на групи 5 и 6 са статистически нищожни при първите две визити и статистически достоверни при последните три. По-високите средни стойности са на група 6.

Таблица 12. Сравнителен анализ на показателите динамометрия на екстензия в дясна колянна става, екстензия в лява колянна става, флексия в дясна колянна става и флексия в лява колянна става

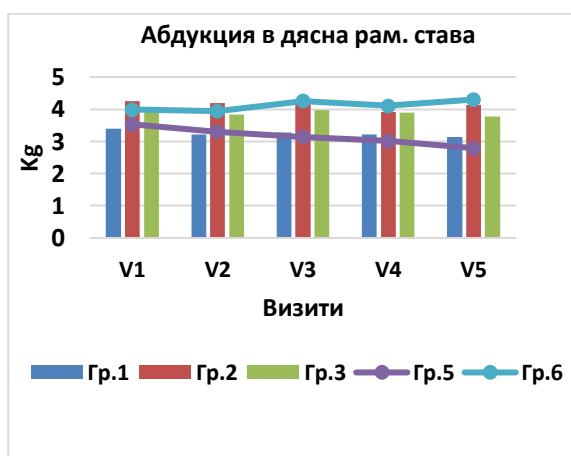
Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Екстензия в дясна колянна става	Общо		4,65 ^{ad}	2,64	4,87 ^a	3,11	4,67 ^a	3,27	4,26 ^{bd}	3,19	4,19 ^c	3,61
	1		3,86 ^{ab}	3,33	3,89 ^{ac}	3,63	3,75 ^{ad}	3,67	3,57 ^{bd}	3,80	3,50 ^{bc}	4,22
	2		5,17 ^a	1,73	5,67 ^a	2,63	5,22 ^a	2,98	4,94 ^a	2,94	4,76 ^a	3,62
	3		4,83 ^a	2,48	4,66 ^a	2,60	4,69 ^a	2,97	3,83 ^b	2,25	3,59 ^b	2,23
	5		3,31 ^a	2,25	3,26 ^a	2,20	3,07 ^{ac}	2,28	2,90 ^{bc}	2,28	2,74 ^b	2,42
	6		5,81 ^{ab}	2,43	6,25 ^{ab}	3,14	6,05 ^a	3,40	5,43 ^b	3,43	5,42 ^b	4,04
	P		0,001		0,001		0,002		0,004		0,011	
Екстензия в лява колянна става	Общо		4,65 ^{ac}	2,63	4,65 ^a	2,86	4,51 ^{ac}	2,88	4,49 ^{bc}	3,12	4,49 ^{bc}	3,12
	1		4,27 ^a	3,65	4,09 ^{bc}	3,69	3,85 ^{ac}	3,39	4,52 ^{ac}	4,29	4,52 ^{ac}	4,29
	2		4,99 ^a	1,71	5,11 ^a	2,00	4,92 ^a	2,54	4,51 ^a	2,17	4,51 ^a	2,17
	3		4,36 ^{ac}	1,83	4,42 ^a	2,53	4,31 ^a	2,51	3,71 ^{bc}	2,01	3,71 ^{bc}	2,01
	5		3,39 ^{ac}	2,17	3,31 ^{ad}	2,12	3,14 ^{bd}	2,18	3,48 ^c	2,77	3,48 ^c	2,77
	6		5,68 ^a	2,56	5,75 ^a	2,96	5,62 ^a	2,94	5,32 ^a	3,20	5,32 ^a	3,20
	P		0,002		0,002		0,004		0,030		0,030	
Флексия в дясна колянна става	Общо		5,21 ^a	2,38	5,30 ^a	2,37	5,44 ^a	2,12	5,38 ^a	2,28	5,10 ^a	2,15
	1		4,95 ^a	2,09	4,99 ^a	2,43	5,09 ^a	2,41	4,92 ^a	2,62	4,87 ^a	2,66
	2		6,01 ^a	3,16	6,35 ^a	2,63	5,88 ^a	1,90	6,02 ^a	2,35	5,48 ^a	2,20
	3		4,62 ^a	1,43	4,48 ^a	1,52	5,54 ^a	2,09	5,32 ^a	1,76	4,93 ^a	1,28
	5		5,09 ^{ac}	2,98	4,94 ^{ac}	2,82	4,62 ^a	2,32	4,39 ^{bc}	2,39	4,33 ^{ac}	2,45
	6		5,30 ^a	1,79	5,61 ^{ac}	1,93	6,13 ^{ac}	1,69	6,23 ^{bc}	1,85	5,76 ^{ac}	1,63
	P		0,229		0,132		0,027		0,011		0,044	
Флексия в лява колянна става	Общо		5,26 ^a	2,55	5,30 ^a	2,47	5,41 ^a	2,16	5,34 ^a	2,30	5,21 ^a	2,38
	1		5,32 ^a	2,25	5,08 ^a	2,30	5,17 ^a	2,62	4,89 ^a	2,44	4,65 ^a	2,66
	2		5,92 ^a	3,46	6,32 ^a	3,12	5,95 ^a	2,09	6,25 ^a	2,59	5,98 ^a	2,35
	3		4,47 ^a	1,27	4,44 ^a	1,29	5,27 ^{bc}	1,42	4,81 ^{ac}	1,51	5,11 ^{ac}	2,12
	5		5,41 ^a	3,32	5,31 ^a	3,30	4,77 ^{ab}	2,63	4,49 ^b	2,43	4,31 ^b	2,44
	6		5,13 ^a	1,71	5,30 ^{ac}	1,54	5,97 ^b	1,51	6,06 ^b	1,96	5,99 ^{bc}	2,09
	P		0,476		0,286		0,107		0,022		0,030	

* еднакви букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

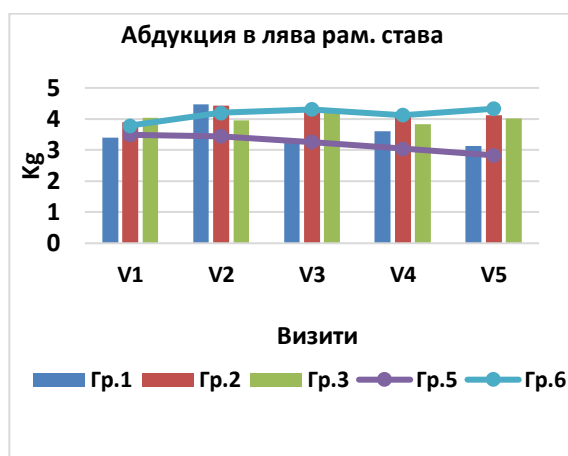
На таблица 12, фигури 40 - 43 се вижда, че:

- При цялата извадка, терапевтична група 3 и пациентите с ходене до и над 350 метра се установява сигнификантна тенденция на спад на показателя динамометрия на **екстензията в дясна колянна става**. И при петте визити средните му стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;

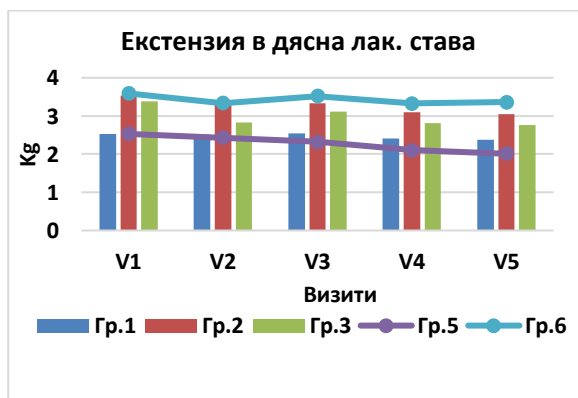
- При динамометрията на **екстензията в лява колянна става**, независимо от някои статистически значими разлики между следните стойности при отделните визити, ясно изразена тенденция на спад или увеличение не се наблюдава. И при петте визити средните стойности на разглеждания показател в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- И при показателя динамометрия на **флексията в дясна колянна става** няма ясно изразена тенденция. При последните три визити средните стойности на група 6 са статистически значимо по-високи от тези на група 5;
- Разнопосочна сигнификантна тенденция се наблюдава при показателя динамометрия на **флексията в лява колянна става** само при групи 5 и 6. При ходещите до 350 метра средните стойности се понижават в процеса на проследяването, докато при по-подвижната група се увеличават. Разликите между средните стойности са статистически достоверни при визити 4 и 5. По-високите са на група 6.



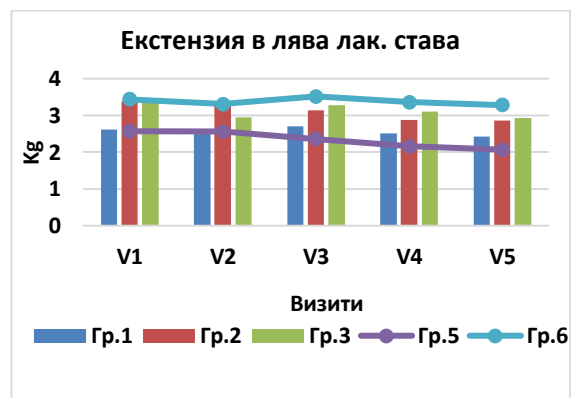
Фигура 32. Динамометрия абдукция в дясна рам. става - динамиката на ср.стойности



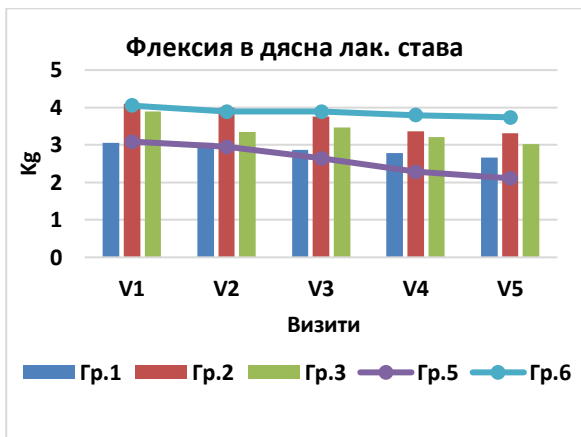
Фигура 33. Динамометрия абдукция в лява рам. става - динамиката на ср.стойности



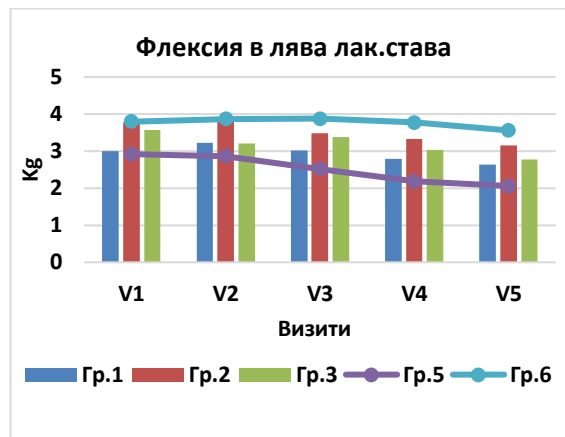
Фигура 34. Динамометрия екстензия в дясна лак. става - динамиката на ср.стойности



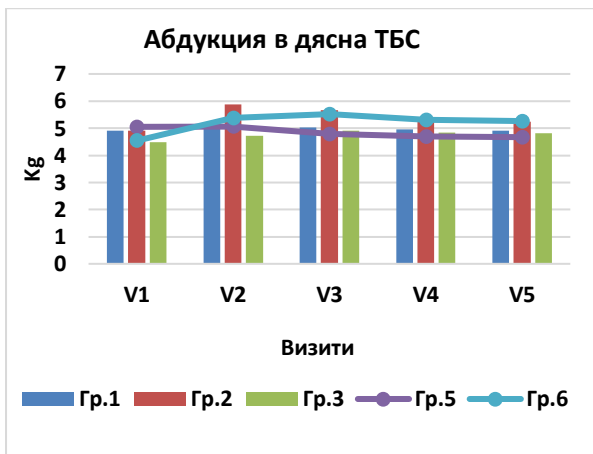
Фигура 35. Динамометрия екстензия в лява лак. става - динамиката на ср.стойности



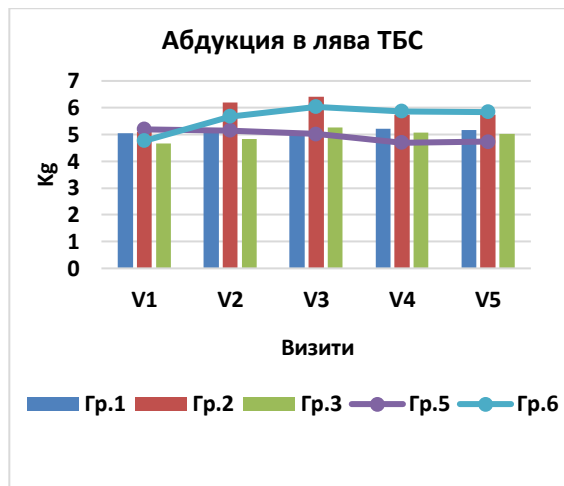
Фигура 36. Динамометрия флексия в дясна лак. става - динамиката на ср. стойности



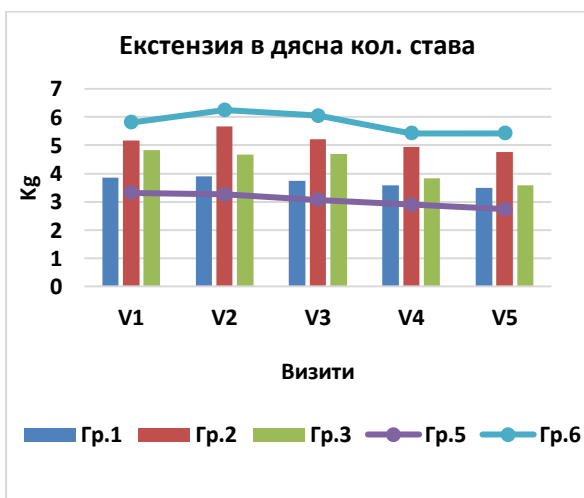
Фигура 37. Динамометрия флексия в лява лак. става - динамиката на ср. стойности



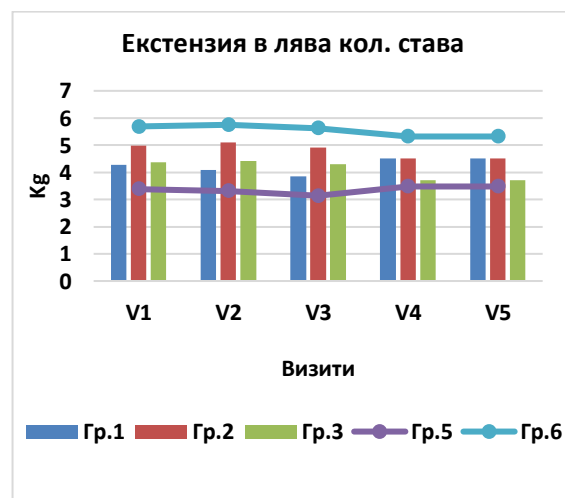
Фигура 38. Динамометрия абдукция в дясна ТБС - динамиката на ср.стойности



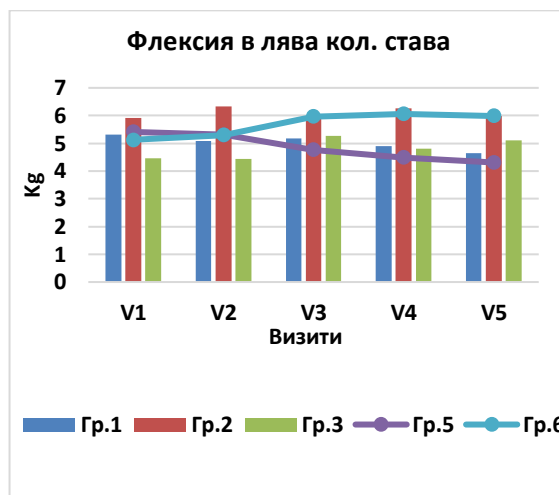
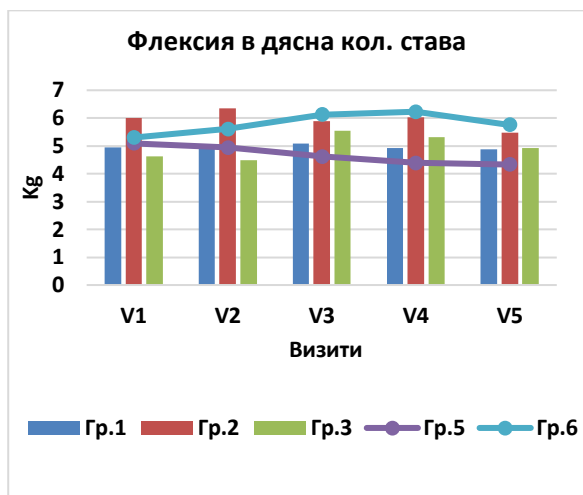
Фигура 39. Динамометрия абдукция в лява ТБС - динамиката на ср.стойности



Фигура 40. Динамометрия екстензия в дясна кол. става - динамиката на ср.стойности



Фигура 41. Динамометрия екстензия в лява кол. става - динамиката на ср.стойности



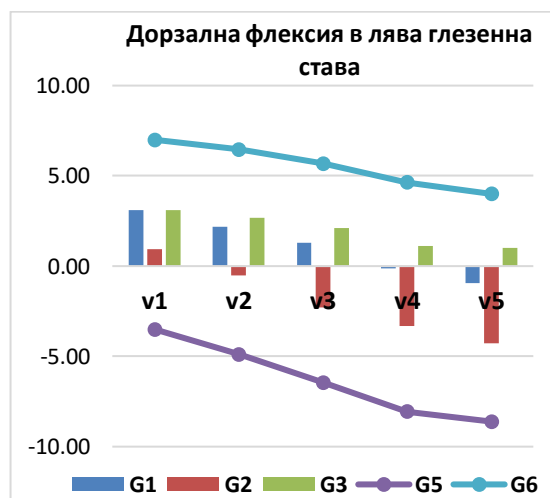
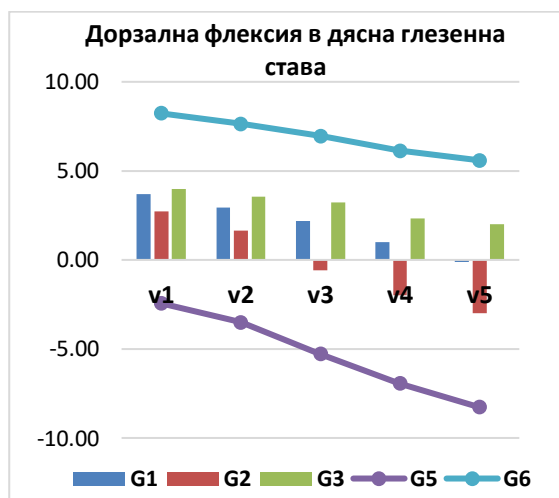
Фигура 42.Динамометрия флексия в дясна кол. става - динамиката на ср. стойности

Фигура 43. Динамометрия флексия в лява кол. става - динамиката на ср. стойности

4.2.6 Динамика и сравнителен анализ на показателите за оценка на обем на движение - ъглометрия на дорзална флексия в дясна и лява глезенни стави.

Таблица 13. Сравнителен анализ на показателите ъглометрия на дорзална флексия в дясна и лява глезенна става, по групи

Показа тел	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
Дясна дофзална флексия	1	17	3.7	16.21	2.94	8.63	2.18	9.06	1.00	9.26	-0.12	9.62
	2	14	2.71	10.25	1.64	10.92	-0.57	14.60	-2.00	16.01	-3.00	16.25
	3	9	4.00	2.50	3.56	2.30	3.22	2.59	2.33	1.94	2.00	1.94
	5	18	-2.44	7.59	-3.50	8.01	-5.28	11.46	-6.94	12.27	-8.28	12.32
	6	22	8.23	4.80	7.64	4.84	6.95	4.96	6.14	5.35	5.59	5.36
	Лява дофзална флексия	1	17	3.12	8.20	2.18	8.45	1.29	8.91	-0.12	9.16	-0.94
2		14	0.93	11.28	-0.50	12.27	-2.29	13.63	-3.31	16.22	-4.29	16.18
3		9	3.11	2.47	2.67	2.35	2.11	2.62	1.1	12.20	1.00	2.24
5		18	-3.50	8.13	-4.89	8.91	-6.44	10.26	-8.06	12.27	-8.61	12.64
6		22	7.00	5.13	6.45	5.32	5.68	5.50	4.64	5.80	4.00	6.31



Фигура 44. Ъглометрия дясна глезенна става - динамиката на средни стойности

Фигура 45. Ъглометрия лява глезенна става - динамиката на средни стойности

Проведеният сравнителен анализ на показателите **ъглометрия** на дорзална флексия на дясна и лява глезенна става (таблица 13) установи, че:

- В изследването на двата показателя участват всички (n=40) пациентите от цялата извадка - трите терапевтични и двете групи пациенти ходещи под и над 350 метра.
- При дорзалната **флексия в дясната глезенна става** се наблюдава тенденция на спад значимо по-изразени в групите 2 и 5. И при петте визити средните стойности на разглеждания показател в групата на пациентите ходещи над 350м. е статистически достоверно по-високи от тези на останалите групи.
- При дорзалната **флексия в лявата глезенна става** тенденцията на спад на средните стойности е аналогична на предходния показател. Най-ниските начални стойности се установяват в групите 3 и 5, а най-високи са в групата на ходещите над 350м., като те са приблизително двойно по-високи от тези на пациентите в групите 1 и 3.

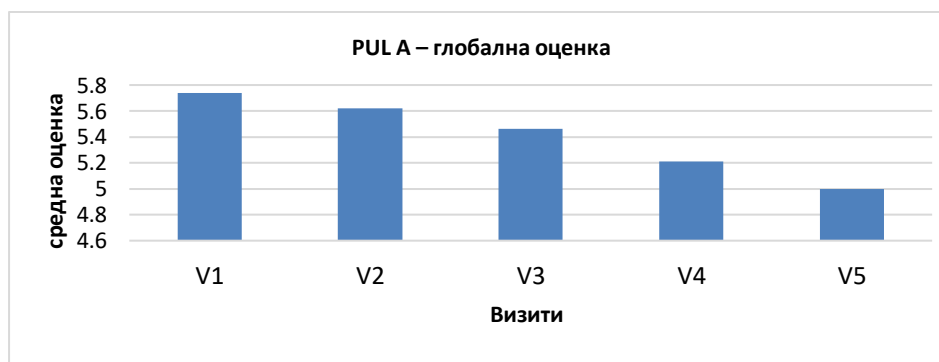
4.2.7 Динамика и сравнителен анализ на показателя за глобална оценка PUL A от теста за оценка функцията на горния крайник Performance of Upper Limb (PUL) по групи.

Проведеният сравнителен анализ на показателя PUL A - глобална оценка за функцията на горния крайник (таблица 14, фигура 46) установи, че:

Таблица 14. Сравнителен анализ на показателя PUL A - глобална оценка по групи.

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL A - глобална оценка	Общо		5,74 ^a	0,59	5,62 ^b	0,71	5,46 ^c	0,82	5,21 ^d	0,92	5,00 ^e	1,12
	1		5,47 ^a	0,83	5,20 ^b	0,94	4,93 ^{ce}	0,96	4,73 ^{de}	1,03	4,53 ^d	1,30
	2		5,92 ^a	0,28	5,85 ^a	0,38	5,69 ^a	0,63	5,31 ^b	0,85	4,92 ^b	1,04
	3		5,89 ^a	0,33	5,89 ^a	0,33	5,89 ^a	0,33	5,67 ^a	0,50	5,67 ^a	0,50
	5		5,44 ^a	0,78	5,22 ^b	0,88	4,89 ^c	0,90	4,56 ^d	0,92	4,22 ^e	1,11
	6		6,00 ^a	0,00	5,95 ^a	0,22	5,95 ^a	0,22	5,76 ^b	0,44	5,67 ^b	0,58
P			0,037		0,011		<0,001		<0,001		<0,001	

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)



Фигура 46. Динамика на средните стойности от показателя PUL-A по визити

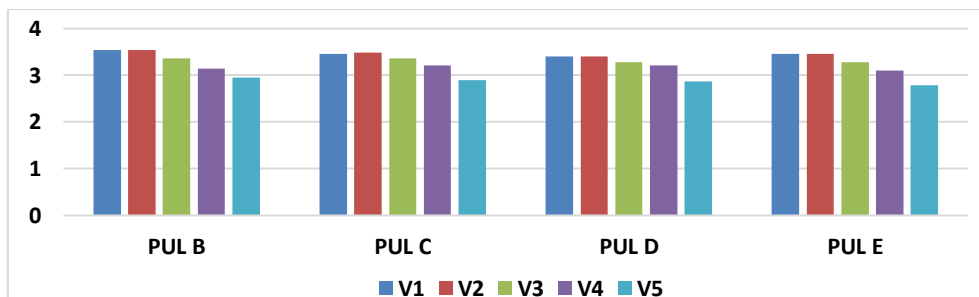
- При показателя **PUL A** има сигнификантна тенденция на понижаване която се наблюдава както в извадката като цяло така и в почти всички групи (без група 3). И при петте визити средните стойности на теста в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група.

2.8 Динамика и сравнителен анализ на показателите от теста за оценка функцията на горния крайник (PUL) за високо ниво рамо - PUL B, PUL C, PUL D и PUL E по групи.

От сравнителния анализ на показателите касаещи високото ниво рамо **PUL B** - абдукция в раменна става до ниво рамо, **PUL C** - абдукция в раменна става над ниво рамо, **PUL D** - флексия в раменна става до ниво рамо и **PUL E** - флексия в раменна става над ниво рамо става ясно, че (таблица 15, фигура 47):

Таблица 15. Сравнителен анализ на показателите PUL-B, C, D и E по групи.

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL B - абдукция в раменна става до ниво рамо	Общо		3,54 ^{ad}	0,68	3,54 ^a	0,68	3,36 ^{bd}	0,96	3,15 ^c	0,99	2,95 ^c	1,28
	1		3,27 ^a	0,88	3,20 ^a	0,86	2,80 ^{bd}	1,21	2,67 ^{cd}	1,29	2,27 ^c	1,49
	2		3,69 ^{ac}	0,48	3,69 ^{ac}	0,48	3,62 ^a	0,65	3,38 ^{bc}	0,65	3,23 ^{ac}	1,17
	3		3,78 ^c	0,44	3,89 ^a	0,33	3,89 ^a	0,33	3,56 ^{ac}	0,53	3,44 ^{bc}	0,53
	5		3,17 ^a	0,79	3,17 ^a	0,79	2,78 ^b	1,11	2,67 ^b	1,19	2,17 ^c	1,47
	6		3,86 ^{ac}	0,36	3,86 ^{ac}	0,36	3,86 ^{ac}	0,36	3,57 ^b	0,51	3,62 ^{bc}	0,50
	P		0,006		0,006		<0,001		0,006		<0,001	
PUL C - абдукция в раменна става над ниво рамо	Общо		3,46 ^a	0,72	3,49 ^a	0,79	3,36 ^a	0,96	3,21 ^b	1,00	2,90 ^c	1,27
	1		3,13 ^{ad}	0,92	3,13 ^a	1,06	2,87 ^{bd}	1,25	2,60 ^c	1,24	2,27 ^c	1,49
	2		3,69 ^a	0,48	3,69 ^a	0,48	3,62 ^a	0,65	3,54 ^a	0,66	3,15 ^a	1,21
	3		3,67 ^{ac}	0,50	3,78 ^a	0,44	3,78 ^a	0,44	3,67 ^{ac}	0,50	3,33 ^{bc}	0,50
	5		3,17 ^a	0,86	3,11 ^a	0,96	2,78 ^{bc}	1,11	2,61 ^{ce}	1,14	2,06 ^d	1,39
	6		3,71 ^a	0,46	3,81 ^a	0,40	3,86 ^a	0,36	3,71 ^a	0,46	3,62 ^a	0,50
	P		0,055		0,022		<0,001		<0,001		<0,001	
PUL D - флексия в раменна става до ниво рамо	Общо		3,41 ^a	0,72	3,41 ^a	0,72	3,28 ^a	0,97	3,21 ^a	1,06	2,87 ^b	1,28
	1		3,13 ^a	0,92	3,07 ^a	0,88	2,87 ^a	1,25	2,73 ^a	1,39	2,27 ^b	1,53
	2		3,46 ^a	0,52	3,54 ^a	0,52	3,38 ^a	0,77	3,38 ^a	0,77	3,15 ^a	1,21
	3		3,78 ^a	0,44	3,78 ^a	0,44	3,78 ^a	0,44	3,67 ^a	0,50	3,22 ^b	0,44
	5		3,11 ^a	0,83	3,06 ^a	0,80	2,72 ^{bc}	1,13	2,61 ^{ce}	1,24	2,06 ^d	1,43
	6		3,67 ^a	0,48	3,71 ^a	0,46	3,76 ^a	0,44	3,71 ^a	0,46	3,57 ^a	0,51
	P		0,039		0,011		0,001		0,002		<0,001	
PUL E - флексия в раменна става над ниво рамо	Общо		3,46 ^{ac}	0,68	3,46 ^a	0,76	3,28 ^{bc}	0,97	3,10 ^c	1,05	2,79 ^d	1,30
	1		3,27 ^{ad}	0,88	3,13 ^a	0,99	2,87 ^{bd}	1,25	2,60 ^c	1,30	2,20 ^c	1,47
	2		3,54 ^a	0,52	3,62 ^a	0,51	3,38 ^a	0,77	3,31 ^a	0,85	2,92 ^a	1,32
	3		3,67 ^{ac}	0,50	3,78 ^{ac}	0,44	3,78 ^a	0,44	3,56 ^{ac}	0,53	3,33 ^{bc}	0,50
	5		3,17 ^a	0,79	3,11 ^b	0,90	2,72 ^c	1,13	2,44 ^d	1,15	1,89 ^e	1,37
	6		3,71 ^a	0,46	3,76 ^a	0,44	3,76 ^a	0,44	3,67 ^a	0,48	3,57 ^a	0,51
	P		0,032		0,019		0,001		<0,001		<0,001	

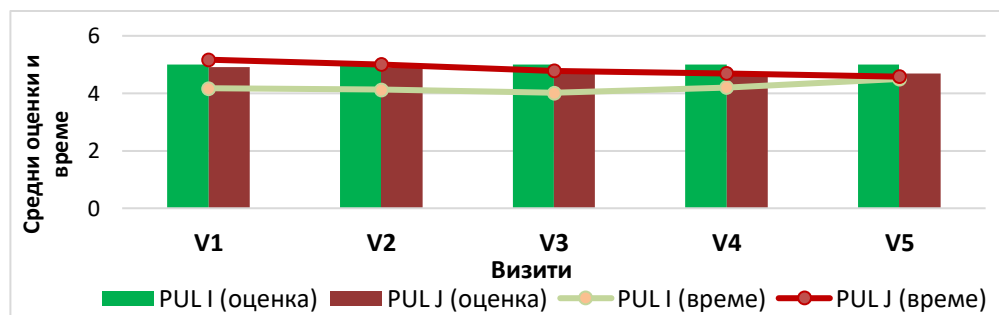


Фиг. 47 Динамика на средни стойности на показателите PUL-B, C, D и E по визити

- При абдукцията в раменна става до ниво рамо - PUL B и над ниво рамо - PUL C се установява сигнификантна тенденция на понижаване, която се наблюдава както в извадката като цяло така и в почти всички групи (без групи 2, 3 и 6). И при петте визити средните стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- При флексия в раменна става до ниво рамо PUL D тенденцията е отново на понижаване, което е статистически значимо както в извадката като цяло така и в почти всички групи (без групи 2 и 6). И при петте визити средните стойности на теста в група 6 са сигнификантно по-високи от тези на група 5;
- При показателя флексия в раменна става над ниво рамо PUL E има сигнификантна тенденция на понижаване която се наблюдава както в извадката като цяло така и в почти всички групи (без групи 2, 3 и 6). И при петте визити средните стойности на теста в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група.

2.9 Динамика и сравнителен анализ на показателите от теста за оценка функцията на горния крайник (PUL) за средно ниво лакът - PUL I, PUL I- време, PUL J и PUL J - време, по групи.

Сравнителния анализ на показателите касаещи високото средно ниво - лакът (фигура 48, таблица 16), показва че:



Фигура 48. Динамика на средни стойности на показателите PUL-I и I-време, J и J-време по визити

Таблица 16. Сравнителен анализ на показателите PUL I и I-време, PUL J и J-време.

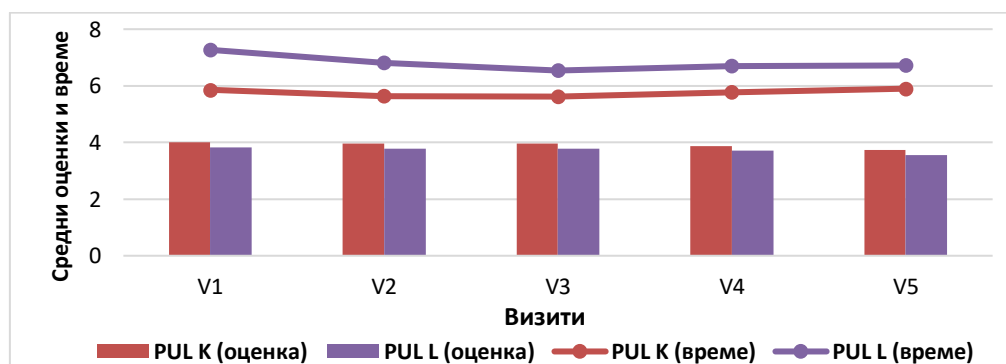
Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL I - повдигане на леки кенчета	Общо		5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	1		5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	2		5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	3		5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	5		5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	6		5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
P			-		-		-		-		-	
PUL I - време за повдигане на леки кенчета (секунди)	Общо		4,17 ^{ac}	0,86	4,13 ^{ac}	1,05	4,02 ^{bc}	1,22	4,20 ^a	1,53	4,50 ^a	2,35
	1		4,25 ^a	0,88	4,57 ^{acd}	1,23	4,68 ^a	1,52	5,05 ^{bd}	2,06	5,73 ^c	3,21
	2		4,23 ^a	1,02	3,85 ^{ac}	0,76	3,69 ^{bc}	0,86	3,74 ^{ac}	0,83	3,88 ^{ac}	1,46
	3		3,90 ^a	0,62	3,61 ^a	0,45	3,31 ^a	0,41	3,49 ^a	0,54	3,47 ^a	0,46
	5		4,22 ^a	0,88	4,43 ^a	1,14	4,56 ^a	1,43	4,86 ^a	1,96	5,66 ^b	3,03
	6		4,12 ^a	0,85	3,88 ^a	0,91	3,55 ^b	0,75	3,63 ^b	0,66	3,51 ^b	0,64
P		0,799		0,045		0,013		0,009		0,001		
PUL J - повдигане на тежки кенчета	Общо		4,92 ^a	0,48	4,90 ^a	0,64	4,85 ^a	0,71	4,74 ^a	1,12	4,69 ^a	1,15
	1		4,80 ^a	0,77	4,73 ^a	1,03	4,60 ^a	1,12	4,33 ^a	1,76	4,20 ^a	1,78
	2		5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00
	3		5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00
	5		4,83 ^a	0,71	4,78 ^a	0,94	4,67 ^a	1,03	4,44 ^a	1,62	4,33 ^a	1,64
	6		5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00	5,00 ^a	0,00
P		-		-		-		-		-		
PUL J - време за повдигане на тежки кенчета (секунди)	Общо		5,17 ^a	1,37	5,01 ^{ac}	1,29	4,78 ^{ac}	1,39	4,70 ^{bc}	1,40	4,58 ^{bc}	2,02
	1		4,92 ^a	0,99	4,96 ^a	1,08	4,89 ^a	1,30	5,09 ^a	1,59	5,40 ^a	2,31
	2		5,59 ^{ac}	1,67	5,22 ^{ad}	1,47	4,83 ^{bc}	1,46	4,65 ^{bd}	1,57	4,59 ^{ab}	2,07
	3		4,53 ^a	0,85	4,33 ^a	0,58	4,08 ^{ac}	0,72	4,13 ^{ac}	0,87	3,38 ^{bc}	1,16
	5		5,05 ^a	1,15	5,16 ^a	1,25	5,27 ^a	1,36	5,45 ^a	1,64	5,84 ^a	2,36
	6		5,26 ^a	1,53	4,90 ^a	1,33	4,44 ^b	1,33	4,17 ^b	0,91	3,68 ^c	1,09
P		0,685		0,210		0,031		0,009		0,002		

- При показателя **PUL I (повдигане на леки кенчета)** вариации и динамика не се наблюдават - всички пациенти и при петте визити са получили само оценката 5;
- **PUL I - време (повдигане на леки кенчета, време в секунди)** – при цялата извадка се наблюдава тенденция на спад до трета визита и увеличение при последните две. В група 1 тенденцията на увеличение се установява през целия период на наблюдение, а в група 2 динамиката наподобява тази на цялата извадка. При група 3 сигнификантна динамика не се установява. В група 5 динамиката е статистически достоверно възходяща, а в група 6 – низходяща. Статистически значими разлики между двете групи се наблюдават при всички визити след първата, като по-високите средни стойности са на група 5;
- При **PUL J (повдигане на тежки кенчета)** сигнификантни тенденции и разлики не се наблюдават, а в групи 2, 3 и 6 всички пациенти са получавали оценка 5 през цялото време на проследяването;
- При показателя **PUL J - време (повдигане на тежки кенчета, време в секунди)** има сигнификантна тенденция на понижаване, която се наблюдава както в извадката като цяло така и в групи 3 и 6, докато в група 5 тенденцията е за увеличение. При визити 3, 4 и 5 средните стойности в групата с ходене до 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на група 6.

2.10 Динамика и сравнителен анализ на показателите от теста за оценка функцията на горния крайник (PUL) за средно ниво - PUL K, PUL K- време, PUL L и PUL L-време по групи.

Таблица 17. Сравнителен анализ на показателите PUL K и K-време, PUL L и L-време

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL K - нареждане на 5 леки кенчета едно върху друго	Общо		4,00 ^a	0,00	3,95 ^a	0,32	3,95 ^a	0,32	3,87 ^a	0,57	3,74 ^a	0,82
	1		4,00 ^a	0,00	3,87 ^a	0,52	3,87 ^a	0,52	3,67 ^a	0,90	3,33 ^a	1,23
	2		4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
	3		4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
	5		4,00 ^a	0,00	3,89 ^a	0,47	3,89 ^a	0,47	3,72 ^a	0,83	3,44 ^a	1,15
	6		4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
P			-		-		-		-		-	
PUL K - време за нареждане на 5 леки кенчета едно върху друго (секунди)	Общо		5,86 ^{ac}	1,22	5,64 ^{ac}	1,91	5,62 ^a	1,28	5,77 ^{bc}	1,34	5,90 ^{ac}	2,08
	1		5,60 ^{ac}	1,10	5,78 ^{ac}	1,61	5,62 ^a	1,15	5,84 ^{bc}	1,46	6,18 ^{ac}	2,32
	2		6,11 ^a	1,56	5,50 ^a	1,45	5,80 ^a	1,72	6,10 ^a	1,65	5,98 ^a	2,68
	3		5,63 ^a	0,84	4,87 ^a	1,74	5,18 ^a	0,67	5,28 ^a	0,53	5,43 ^a	0,66
	5		5,92 ^a	1,58	5,83 ^{ad}	1,64	6,01 ^a	1,50	6,31 ^b	1,79	7,01 ^{cd}	2,82
	6		5,82 ^{ac}	0,94	5,52 ^{bc}	2,10	5,37 ^b	1,08	5,42 ^{bc}	0,79	5,15 ^b	0,83
P			0,183		0,408		0,029		0,095		0,022	
PUL L - нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго	Общо		3,82 ^a	0,64	3,79 ^{ac}	0,73	3,77 ^{acd}	0,81	3,72 ^{bc}	0,92	3,56 ^{bd}	1,07
	1		3,53 ^a	0,99	3,47 ^{ac}	1,13	3,40 ^{ac}	1,24	3,27 ^{bc}	1,39	3,07 ^{ac}	1,44
	2		4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	3,77 ^a	0,83
	3		4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
	5		3,61 ^a	0,92	3,56 ^{ac}	1,04	3,50 ^{acd}	1,15	3,39 ^{bc}	1,29	3,06 ^{bd}	1,43
	6		4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
P			0,381		0,381		0,381		0,240		0,078	
PUL L - време за нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго (секунди)	Общо		7,27 ^a	1,97	6,81 ^a	1,99	6,54 ^a	1,58	6,70 ^a	1,56	6,72 ^a	2,42
	1		6,46 ^a	1,14	6,72 ^a	1,40	6,62 ^a	1,67	6,82 ^a	1,91	7,12 ^a	2,67
	2		7,99 ^a	2,56	7,03 ^{ac}	2,10	6,29 ^{bc}	1,49	6,50 ^{ac}	1,67	6,76 ^{ac}	3,15
	3		6,82 ^a	1,49	5,84 ^a	1,55	6,15 ^a	0,96	6,47 ^a	0,97	6,05 ^a	0,93
	5		7,38 ^{ac}	2,16	7,23 ^{ac}	2,12	7,12 ^{ac}	1,53	7,21 ^a	1,84	8,06 ^{bc}	3,27
	6		7,20 ^a	1,90	6,57 ^{ad}	1,92	6,21 ^{bdf}	1,54	6,41 ^{bd}	1,34	5,96 ^{cef}	1,33
P			0,584		0,181		0,022		0,160		0,033	



Фигура 49. Динамика на средни стойности на показателите PUL-K и K-време, L и L-време, по визити

Сравнителния и динамичен анализ показва (таблица 17, фигура 49), че:

- При показателя **PUL K (нареждане на 5 леки кенчета едно върху друго)** статистически значима динамика не се наблюдават, а пациентите от групи 2, 3 и 6 и при петте визити са получили само оценката 4;

- При **PUL K - време (нареждане на 5 леки кенчета едно върху друго, време в секунди)** сигнификантни тенденции се наблюдават в групи 5 и 6. В група 5 тенденцията е на увеличение, а в група 6 на спад. При визити 3, 4 и 5 средните стойности в групата с ходене до 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на група 6;
- При показателя **PUL L (нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго)** статистически достоверна тенденция на понижаване се наблюдава само в извадката като цяло и в група 5. Пациентите от групи 2, 3 и 6 и при петте визити са получили почти само оценката 4. При визита 5 с гранична статистическа значимост може да се твърди, че средна стойност на група 6 е по-висока от тази на група 5.
- **PUL L - време (нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго, време в секунди)** има сигнификантна тенденция на понижаване, която се наблюдава единствено в група 6. При визити 3 и 5 средните стойности в групата с ходене до 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на група 6.

2.11 Обсъждане

По отношение ФВК%, значителният спад в групата ходещи до 350м. на 5 визита (76,16%) спрямо предишните четири може да се обясни с по-голямата давност на болестта или закъсняла диагноза, затвърдения двигателен дефицит и прогреса на мускулната слабост. 5-визита е крайната оценка, която се пада във втората година от проследяването. Това съвпада с преминаването на заболяването в следващ етап от еволюцията му. Тези резултати са аналогични на установените от други автори (*Vincken WG et al., 1987; Brooke MH et al., 1989; Simonds AK et al., 1998; Phillips MF et al., 2001*), потвърждават значението на нарастващия инактивитет и спада на мускулната сила, като фактори спомагащи за развитието на рестриктивен тип дихателни нарушения със снижаване на стойностите на ФВК% и ФЕО1% в късния амбулаторен и ранния неамбулаторен етап. От друга страна, задържането на ФВК% за първите четири оценки (общо средно от 88,78% при началната оценка до 88,22% при четвъртата оценка) показва, че проведените терапевтични мероприятия са довели до стабилизация на състоянието. Последното важи в най-голяма степен за групата ходещи над 350м., където няма такъв респираторен спад и стойностите на ФВК% са значително по-високи - 94,35% при първата оценка до 94,93% при четвъртата оценка. При терапевтичните групи стойностите на този показател отбелязват незначителен спад за целия изследван период: 99,66% при първа оценка и 98,71% при крайната оценка.

По отношение резултатите на ФЕО1, дори наблюдаваме трайна стабилизация при групата ходещи над 350м. - 99.99% при първа визита и в края на две годишния период 100.94%. (*Griggs RC., 1990;*)

Тези данни подкрепят твърденията на *Shahrizaila (2006), Mayhew AG (2022)*, че стойностите на дихателните показатели не показват чувствително понижаване при пациентите, при които възрастта на началото и функционален спад са по-ниски (*Shahrizaila N et al., 2006; Mayhew AG et al., 2022*).

Като комплексен тест информиращ за амбулаторния статус (способността за придвижване) на пациентите с ПМД тип Дюшен **оценката NSAA** показва спад, който е достоверен за цялата извадка. Средните стойности на оценките на всички групи за

целия изследван период намаляват средно с 5 точки - от 17,95т. при първата оценка до 12,67т. при крайната оценка (Диапазон отговарящ на добра мобилност в обществена среда с липса на умения като скачане и подскачане, използване на помощ при изправяне от седеж до стоеж, които могат да се дължат на намален ОД в глезенните стави). Не така изразен е спадът на средните оценки при пациентите, провеждащи трите терапии. Техните начални средни стойности са чувствително по-високи от тези на останалите групи и се запазват стабилни до средата на изследвания период, след което и при тях се наблюдава плавен спад (от 21,78т. при началната оценка до 16,78т. при крайната). Най-вероятно това се дължи на модифициращия ефект на тройното лечение (по отношение хода на болеста), запазването на двигателните способности (изправяне от стол, заставане на един крак, изкачване по стълби) и способностите за самостоятелна походка на средни разстояния. Най-ниските средни стойности се наблюдават в 1 и 5 група: при пациентите провеждащи КТ (1 група) - от 14,20т. при първата оценка в края на двегодишния период те спадат до 8,40т. (Ограничена мобилност - самостоятелна походка със затруднения при изкачване и слизане по стълби; ограничения в ОД на глезенните стави, които влияят на останалите времеви тестове), а при пациентите ходещи до 350м. (5 група) средните начални стойности на резултатите са двойно по-ниски и от 9,67т. в началото на изследването спадат до критичните за амбулаторния статус 4,72т. (Силно ограничена мобилност - запазен стоеж, затруднения при изправяне от стол, ограничена походка, вероятно неспособност за изправяне от пода и изкачване на стълби). В проучване сред 761 ДМД пациенти, *Stimpson G, (2024)* съобщава за сходни резултати на среден спад от 2т. за година. Спад повече от 2т. (през предходната година), какъвто се наблюдава през втората година и в нашето изследване може да бъде разглеждан като намаляваща тенденция, която подсказва специфични усложнения на заболяването и да помогне за формирането на специфични препоръки за терапията. Значимостта на спада от 3,5т. трябва да бъде разглеждан като клинично важна разлика, която придвижва загуба на функция или настъпването на важна функционална промяна (напр., придобиване на компенсаторни движения)(*Mayhew AG et al., 2013; Narayan S et al., 2022; Mayhew A et al., 2023; Gupta A et al., 2023; Stimpson G et al., 2024*)

6-Минутният тест ходене (6MWT) е чувствителен времеви маркер за глобална оценка на амбулаторната функция (способността за ходене) и предиктор за ранна инвалидизация при пациенти с НМЗ. Резултатите от анализа на този показател показват тенденция на статистически достоверен спад във всички изследвани групи. Началните стойности на този показател служат за формирането на двете основни функционални групи пациенти в нашето изследване: група 5 - ходещи до 350м. и група 6 - ходещи над 350м. В потвърждение на това резултатите на пациентите от 6 група показват статистически достоверно по-високи стойности от тези на пациентите от група 5. Общо за цялата извадка средните стойности на изминатото разстояние за 6 минути варират от 311,69м. при първата оценка до 225,26м. в края на изследването, което съвпада с аналогични на описаните от *Mayhew AG и съавт., (2022)*. Спадът на средните стойности в метри на пациентите от група 5 (ходещи до 350м. при началната оценка) е 90,5 метра с намаляваща тенденция от приблизително 20 метра при всяка следваща визита за целия двегодишен период на изследването (от 182,94 метра при началната оценка до 92,44 метра при крайната оценка). В началото на нашето изследване броят на

неамбулаторните пациенти (неспособни да ходят самостоятелно пациенти) в групата ходещи до 350 метра е пет, като в рамките на този период общо 10 (още петима) пациенти губят самостоятелната си походка. Подобен спад от 82,95 метра се отчита в група 6 (ходещи над 350м. при началната оценка), където средните стойности от 422,05 метра при началната оценка спадат до 339,10 метра при крайната оценка. Двама от пациентите губят самостоятелната си походка, а 12 от 21 пациента от тази група са съхранили способностите си за ходене над 350 метра до края на изследвания период. (таблици 9 - 11).

Анализът на количествените и качествени функционални тестове показва запазването на функционална независимост, степента използването на акцесорна мускулатура и избирателното засягане на различните типове мускулни влакна във времето. Показателите **Изправяне от пода** и **10-метра ходене/бягане** са чувствителни функционални тестове за време (TFT), елементи от NSAA скалата (*Miller NF et al., 2020*), които в нашето проучване ще разгледаме подробно като оценка и време. Показателят **Изправяне от пода** е еквивалент на оценка на феномена на Гауърс, отразяващ степента на засягане на мускулатурата на долните крайници и тазовия пояс. Резултатите от общите средни стойности на **оценките** на всички 40 изследвани пациенти на показателя в групите показват относителна стабилност във времето - от 3,10 до 2,49т. средно. Най-ниска тенденция на статистически достоверен спад в тези оценки се наблюдава при групата пациенти ходещи над 350м (n=22). Техните оценки от 4,00т. показват първоначален минимален спад, задържане при междинните визити с последващо спадане до 3,38т. в край на двегодишния период. 8 (36%) от пациентите в групата са показали неспособност да завършат поставената им задача при последното оценяване. В групата ходещи до 350м. (n=22) началната оценка започва от 2,06т. (което представлява изправяне от пода до стоеж с всички елементи на Гауърс маньовъра с помощта на мебел - стол, за време под 30сек.) и спада до стойностите 1,44т., което граничи с невъзможност. От 18 пациента в 5-група едва 8 (44,4%) са показали способност да се справят с тази задача при началната оценка и само 2 (11,1%) от тях могат да се изправят от пода в края на 2год. период. При анализът на показателя **време за Изправяне от пода** установяваме, че от всички 40 изследвани пациенти 30 (75%) са способни да изпълнят поставената им задача при първата оценка и 17 (42,5%) могат да я завършат при последната, в края на изследвания период. Очаквано на това резултатите от **времето за Изправяне от пода** (измерено в секунди) сочат тенденция на понижаване от средата на изследвания период за цялата извадка, като за групата пациенти ходещи над 350м. единствено той е незначителен (от 5,77сек. при първата оценка, времето необходимо за изправяне от пода се е увеличило на 6,49сек. след две години). При ходещите до 350м. времето за изправяне от пода от 5,99сек. (сходно на началните стойности на 6 група) нараства двойно до 11,00сек. при последната оценка, данни сходни на цитираните от *Stimpson G, (2024)*.

Количествените тестове за бързина, като **10 метра бягане/ходене** например са едни от най-чувствителни и се засягат първи, и в най-голяма степен. Показателят време за 10м. бягане/ходене (измерено в секунди) показва устойчива тенденция на понижаване през целия период на изследването. Общо средните стойности на времето

във всички групи от 6,75 сек. при първоначалната оценка се увеличават с около 30% при всяка междинна визита до 10,19сек. при последната оценка за две години. Средните стойности на времето при групата пациенти ходещи до 350м. са приблизително двойно по високи (10,02 - 15,81сек.) от тези на групата ходещи над 350м. (5,38 - 7,83сек.), като тази тенденция се запазва и при петте визити. Подобни средни резултати посочват в проучванията си *Mazzone E и съавт., (2010); Stimpson G и съавт.,(2024)*. При анализът на резултатите се установява, че от общо 40 изследвани (5 неамбулаторни и 35 можещи да завършат първоначално теста пациенти) за двегодишния изследователски период седем от изследваните са загубили способността си да ходят 10 метра самостоятелно. Противоположни на времето средните стойности на **оценката за 10м. бягане/ходене** показват тенденция на статистически достоверен спад. Средно за всички групи от 4,05т. оценката намалява до 3,38т. за целия период. Изключение от тази тенденция прави единствено група 3, при която средните стойности на оценките в петте визити се променят незначително от 4,44т. до 4,22т. (таблици 12 - 14).

По отношение резултатите от тестовете за **изкачване и слизване на 4 стандартни стъпала** (табл.15), даващи информация за степента на засягане на прокимальната мускулатура на долни крайници, екстензорите на колянна става и флексорите на стъпалото, както и развитието на характерни компенсаторни механизми, резултатите показваха:

- 26 (65%) от пациентите в кохортата са способни да завършат задачата изкачване на 4 стъпала. При пациентите от всички групи времето (средно от 5,85 нараства до 10,31сек.) за изпълнението на тази дейност се увеличава след третата визита (края на първата година на нашето проучване). Изключение по отношение на времето прави групата ходещи до 350м., при които динамичното увеличение на времето е сравнително равномерно от началото (11,23сек.) до края (17,80сек.) на изследвания период. Това можем да обясним с началния функционален дефицит на пациентите, по-тежкото и ранно засягане на флексорната мускулатура на бедрото. Обратно на показателя време резултатите на оценките показват тенденция на спад (средно от 3,38 до 2,72т.) при всички групи особено в края на първата година от изследвания двегодишен период. При групата ходещи над 350м., оценката на тази задача показва минимален спад (от една точка - 4,71 - 3,81т.), едва в края на периода. Това се дължи на съхранената във времето функция, изискваща включването на по-малко компенсаторни механизми. В зависимост от провежданата терапията, оценката за изпълнението на тази задача остава почти непроменена за целия период в групата на тройна терапия, което потвърждава ефекта от лечението, съхраняването на силата и функцията (таблици 15, 16).

- Резултатите от анализа на **времето и оценката за слизване на 4 стъпала** в групата ходещи до 350м., показват ниски начални стойности - средна около 2т. Пациентите използват много компенсаторни механизми, поради силно изразения функционален дефицит. В началните три визити стойностите спадат бавно, но на четвърта и пета визити почти до невъзможност (средно 1,33т.). В групата ходещи над 350м. от изходни стойности около 5т (алтернативно слизване с минимална подкрепа), които относително се задържат до четвърта визита в края на изследването стойността

пада до средно 3,67т., което съответства на запазена функция с тенденция за отслабване на глутеалната и екстензорната мускулатура на бедрото (таблици 15, 17).

Анализът на резултатите от нашето изследване показва спад подобен на този даден от други автори (*Mayhew A et al., 2011; Goemans N et al., 2020; Ricotti V et al., 2016; Mazzone E et al., 2016*), които могат да послужат като предиктор за прогресията на заболяването и загубата на функции.

Мануално мускулното тестване е тест за оценка степента на мускулната слабост, водещ клиничен симптом, оказващ влияние върху физическата функция на пациентите с ПМД тип Дюшен. Извършено според изискванията за стандартна изходна позиция, гравитация, начин и място на оказване на мануалното съпротивление нашето изследване включва всички 40 пациенти от терапевтичните и функционалните групи. С цел по-точен анализ на оценките от ММТ преобразувахме целите числа и знаците + и - в десетични числа (*Kendall FP et al., 1993*)

Анализът на най-засегнатите мускулни групи на горните крайници разгледан във фигури 20 - 25 показва:

- **ММТ на абдукция в раменна става** (фигури 20, 21): данните от анализа показват тенденция на плавен спад при цялата извадка. Стойностите на оценките в дясна и лява раменна става са сходни във всички групи. Минималните разлики на високите резултати в дясната раменна става вероятно се дължат на факта, че при повечето от нашите пациенти това е доминантната ръка. Общо за целия изследван период най-ниски оценки се наблюдават в група 1 (от 3,90 до 3,43 в дясно и 3,81 до 3,34 в ляво) и група 5 (от 3,65 до 3,07 в дясно и от 3,63 до 3,09 в ляво). Единствено оценките на пациентите ходещи над 350м. от началото (4,45 в дясно и 4,36 в ляво) до края на двегодишния период (4,01 в дясно и ляво) се задържат над оценка 4 по ММТ, равняваща се на 75% от силата на нормален мускул.

- **ММТ на флексия в лакътна става** (фигури 22, 23): Спад в оценките на този показател се наблюдава във всички групи. Най-голям спад в оценките след третата визита, оказващ влияние на функционалността отчитаме в групата пациенти ходещи до 350м. (от 3,48 до 2,95 в дясно и от 3,44 до 2,79 в ляво). Очаквано най-високи оценки и най-незначителен по отношение на функционалността спад показват пациентите от група 6 (от 4,41 до 3,97 в дясно и от 4,41 до 4,00 в ляво). При всички останали групи крайната оценка се запазва над 3+ по ММТ. Тази оценка представлява антигравитационно движение с минимално оказано съпротивление или малко над функционалния праг движение, което има голямо значение за извършването на много ДЕЖ (напр. хранене).

- При ММТ на **екстензията на лакътна става** (фигури 24, 25) като основен мускул екстензор и един от най-ранно засегнатите в хода на заболяването мускули на мишницата, анализът на резултатите на *m. triceps brachii* показват бавен, постепен спад в оценките на този показател. Най-високи сходни, начални резултати отчитаме в групите пациенти ходещи над 350м. (4,22 в дясно и 4,23 в ляво), следвани от група 2 (4,11 в дясно и 4,12 в ляво). При група 5 - ходещи до 350м. оценките от началото (3,45 в дясно и 3,51 в ляво) спадат плавно до 3,03 за дясна и лява екстензия в лакътна става.

ММТ анализът на долните крайници от фигури 26 - 31 показва, че:

- **ММТ на абдукция в тазобедрена става** (фигури 26, 27): Статистическите данни показват, начално ниски средни стойности на изследваната мускулатура при цялата извадка. Критично ниски за функционалността са средните стойности на оценките в групата пациенти ходещи до 350м. При тях тенденцията на плавен спад се запазва от началните (от 2,87 в дясно и 2,82 в ляво) до крайните оценки (2,35 в дясно и 2,44 в ляво) за изследвания период. По отношение на провежданата терапия най-бързо настъпващият спад на оценките, след четвъртата визита се наблюдава в групата пациенти на тройна терапия (от 3,59 до 2,81 в дясно и от 3,51 до 2,85 в ляво).

- **ММТ на екстензия в колянна става** (фигури 30, 31): Най-малък и бавен спад на стойностите на оценките се открива при групата пациенти ходещи над 350м. (от 4,38 до 3,81 в дясно и 4,35 до 3,82 в ляво) следвани от групата на тройна терапия пациенти. Оказващи въздействие върху функцията са оценките на група 5 - ходещи до 350м., които спадат от 3,11 до 2,74 в дясно и от 3,20 до 2,81 в ляво. При такива стойности на оценките степента на мускулната слабост може да бъде определена като недостатъчна за извършване на антигравитационно движение. Основния отговорен за производството на сила *m. quadriceps femoris* съдържа около 48% влакна от II тип, при които повишените нивата на реактивен кислород или азотен оксид могат да доведат до контрактилна дисфункция, причиняваща в последствие мускулна слабост при пациенти с ПМД.

- **ММТ на флексия в колянна става** (фигури 28, 29): Анализа на резултатите от ММТ показва тенденция на спад на оценките през целия период, подобен на предходно изследваните мускулни групи. Впечатление правят по-високите в начални оценки на групите 2, 3 и 6. Най-ниски са оценките в групата ходещи до 350м. Низходящата тенденция на средните стойности и скоростта на спад на оценките през целия период е еднакъв за двете страни (3,63 до 3,03 в дясно и от 3,66 до 3,03 в ляво). Единствено при групата ходещи над 350м. крайните оценки се задържат над 4 (от 4,55 до 4,04 в дясно и от 4,51 до 4,08 в ляво). Засягането на мускулите участващи във флексията на колянна става настъпва хронологично на по-късен етап в хода на заболяването в сравнение с останалите изследвани групи. Основна роля за ускоряване прогреса на флексорната слабост допринася ранното засягане на *m. biceps femoris*, последван от *m. semitendinosus*, *m. semimembranosus* и *m. triceps surae*, чиито влакната най-рано се заместват от мастна тъкан при дистрофичния процес (*Akima H et al., 2012*).

Резултатите от нашето изследване показват нелинейна надлъжна тенденция на непрекъснато нарастване на мускулната слабост в различните мускулни групи с възрастта и прогреса на заболяването, подобни на описаните от други автори (*Buckton CE., 2022; Leon M, 2023*). Тези данни са в подкрепа на твърдението, че проксималната мускулатура на долните крайници се засяга по-рано и по-тежко както и че, прогреса на мускулната слабост води до промени във функционалното състояние и нарушаване качеството на живот на пациентите с ПМД (*Hough CL et al., 2011; Samosawala NR et al., 2016*).

Количествената оценка на мускулната сила, чрез ръчна динамометрия (ННД) дава обективна информация за силата в най-засегнатите мускулни групи. В изследването включихме пациентите от всички групи (n=40). Измерихме силата чрез

ръчен динамометър *MicroFet2* в килограми. Изследването извършихме съгласно стандартизирани протоколи, според които всяко тестово движение беше извършено от неутрализирана от гравитацията позиция при изометрична мускулна контракция (*van der Ploeg RJ et al., 1991; Andrews AW et al., 1996*).

Анализът на количествена оценка на мускулната сила (динамометрия) по групи представен в таблица 20:

- **Абдукция в дясна раменна става:** статистическите данни показват значим спад на втората визита спрямо първата при ходещите до 350м., но по отношение функционалността на пациента тези стойности са достатъчни за извършването на антигравитационно движение с малки отклонения без приложна стойност (от 3,53 - 2,79кг). В групата ходещи над 350м. дори има тенденция за повишаване на мускулната сила, като в последните три визити стойностите са достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група. Средната оценка от 3,99кг. достига 4,30кг. на пета визита, което отговаря на 10% повишение. За целите на самообслужването тази сила има значим характер и би могла да бъде съпоставена с антигравитационно движение с малко съпротивление. Тази разлика между двете групи за пореден път потвърждава, че започнатата навреме комплексна терапия може не само да съхрани функцията, но и да надгради (фигура 32).

- **Флексия в дясна лакътна става:** при групите с КТ и ходещи до 350м. спадът е най-изразен - от 4,10кг. в началото на изследвания период намалява до 3,32кг., което показва сила достатъчна за извършване на антигравитационно движение при прогресираща мускулната слабост. Тук е важно да се отбележи, че флексията в лакътна става най-рано се засяга от контрактури. Възможно е този спад да се дължи на формиращи се контрактури, които пречат на движението и особено що се касае за дясната ръка, която в повечето случаи е доминантна. Обикновено контрактурите настъпват при преупотреба или лошо позициониране, особено при пациенти в късната амбулаторна фаза или загубили способността си да ходят. Това се потвърждава от факта, че средните стойности и за петте визити са достоверно по-високи за групата ходещи над 350м (фигура 36).

- **Екстензия на дясна лакътна става:** Мускулната сила изходно е по-ниска от тази на флексията - средно от 3,10кг. за екстензията при 3,61кг. за флексията. Тук намалението на средните стойности е слабо, по-малко от 5-10% от мускулната сила. Прави впечатление, че тук разликите между групите подвижни и по-малко подвижни са нищожни. Най-вероятно екстензорната мускулатура, като проксимална се засяга рано, но заради разлика от флексорите и пронаторите тя има по-малко значение за самообслужването и е по-малко преупотребявана. Възможно е екстензорната група да се засяга преди флексорната и това да намалява разликата между двете групи (фигура 34).

- **Абдукция в дясна тазобедрена става:** Наблюдава се разнопосочна сигнификантна тенденция, при която мускулната сила при ходещите над 350м. се увеличава, а в другата група намалява (макар и при статистически нищожни разлики между двете групи). Ние смятаме, че това е възможно да се дължи на по-късното начало на лечение и началния функционален спад, както показват и данните на *Beenakker EA и съавт., (2005)*(фигура 38)

По отношение на прилаганата терапия, както за абдукцията в дясна раменна става най-високи количествени стойности се наблюдават във втора група (КТ и КС терапия), следвана от трета група за абдукторите. За тези групи показателите са стабилни във времето за абдукцията и спад във флексията.

Пациентите провели КТ и КС терапия (група 2) имат най-високи средни стойности за екстензия в дясна лакътна става. Същото се отнася и за дясна тазобедрена става. Смятаме, че това е възможно е да се дължи на протективния ефект на кортикостероидната терапия при продължителна употреба (*Pizzato TM et al., 2014; Brussock CM et al., 1992; Escolar DM et al., 2001; Fowler WM Jr et al., 1995; Merlini L et al., 2002; Vandervelde L et al., 2009*)

- **Абдукция в лява раменна става** (фигура 33): статистическите данни показват, бавна низходяща динамика на четвърта и пета визита единствено при групата ходещи до 350м (от 3,49 - 2,83кг). Подобен спад очаквано се наблюдава при пациенти в късните амбулаторни и ранните неамбулаторни фази (между 8 и 11 години) и вероятно тогава все още не би засегнал значително функционалността (*Stuberg WA et al., 2006; Pizzato TM et al., 2014*). Противоположно на предходната група, при пациентите ходещи над 350м. средните стойности се задържат високи, стабилно от средата (средно 4,31кг.) до края на изследвания период (средно 4,33кг). Голямата разлика между двете групи потвърждава връзката между възрастта, началото на терапията и хода на заболяването.

- **Флексия в лява лакътна става:** Във всички групи, с изключение на втора група (КТ и КС терапия), макар и бавен се наблюдава прогресивен спад от началото до края на изследвания период. При по-подвижната група средните стойности на силата остават стабилни за цели период (от 3,80кг. в началото до 3,56кг. в края) и значимо по-високи от групата на ходещите до 350м. (от 2,96 - 2,06кг). Това би могло да се обясни с прогреса на заболяването и ранното ангажиране на лакътните стави след двигателния спад (фигура 37).

- **Екстензия на лява лакътна става:** изходното ниво на мускулната сила в групата ходещи до 350м. (средно 2,57кг.) е по-ниско от това на по-подвижната група (средно 3,44кг.), като тенденцията на тази разлика се запазва до последната оценка. Динамиката на бавен, постепенен спад се наблюдава във всички групи за целия период. Вероятно дължаща се на факта, че проксималните мускулни групи се засягат по-рано, както и, че лявата ръка обикновено е недоминантна и по-малко използвана в ежедневието (фигура 35).

- **Абдукция в лява тазобедрена става:** в групата на ходещите над 350м. се наблюдава тенденция на увеличаване на мускулната сила на третата визита, разнопосочна сигнификантна тенденция на намаляваща мускулната сила при ходещите под 350м. По-късното начало на лечение и формираният функционален спад биха могли да са възможна причина за тази тенденция. Подобни данни са описани от *Veepakker EA и съавт., (2005)*(фигура 39).

По отношение на прилаганата терапия, статистическите данни са противоречиви. За абдукцията в лява раменна става групата с КТ и КС превъзхожда групата с тройна във 2, 4 и 5 визита, докато в останалите две визити е обратно (макар и в алгебричен план). Тези данни не ни дават възможност да открием някаква сигурна закономерност във времето. От друга страна превъзходството в 4 и пета визита при

групата с двойна терапия може да показва тенденция за в бъдеще. Същото важи за флексията в лява лакътна става, при която трайно резултатите са най-високи в група две (в алгебричен план).

От една страна значимите разлики се наблюдават между групите 1 и 2, и 1 и 3; от друга най-високата средна стойност е на групата с КТ и ГТ, а най-ниската в групата с трите лечения. Ние нямаме обяснение защо групата с допълнена генна терапия не дава по-добри резултати от комбинацията на КТ само с КС. Единственото обяснение за този факт би могло да се крие във възможността генната терапия да подейства на по-късен етап тук.

- **Екстензия в дясна и лява колянна става** мускулната сила е статистически достоверно по-висока в групата ходещи над 350м. и за петте визити. За ходещите под и над 350м., както и група 3 има тенденция за спад в силата при екстензия в дясна колянна става, докато в лявата колянна става няма ясно изразена тенденция за спад или увеличение. Разликите между левия и десния крак може да обясним с обичайния ход на напредване на болестта и изграждането на характерен компенсаторен модел. Екстензорите на колянната става на доминантният крак (десния) поемат тежестта на тялото, мускулатурата страда от преупотреба и пренатоварване, което води до нарастващата слабост. Недоминантният крак обичайно заема компенсаторна позиция на абдукция и външна ротация в тазобедрената става, екстензия в колянната става, и плантарна флексия в глезенната става при повишена инклинация на таза (фигури 40,41)

- **Флексията в лява и дясна колянна става** показват статистически значимо по-високи стойности на мускулната сила в последните две (за лява колянна става) или три визити (за дясната колянна става) за ходещите над спрямо под 350м. Също така при ходещите над 350м се наблюдава увеличение на показателите в последните три визити. Въпреки, че флексорите са обект на псевдохипертрофия горепосочените данни дават информация в съхраняване или подобрене на силата при започналите по-рано терапия с по-нисък първоначален дефицит (фигури 42, 43).

Влиянието на проведената терапия в горепосочените мускулни групи показва подобни тенденции, както при абдукцията на раменната става. - за екстензията в дясна и лява колянна става при всички визити най-висока средна стойност значимо имат лекуваните с КС и КТ, следвани от тройната терапия (без сигнификантност). Разликите в тези статистически данни макар и значими нямат съществена стойност по отношение функционалния резерв. Същото се отнася за флексията на дясна и лява колянна става.

Установените от нас резултати за линейно намаляване на мускулната сила, с течение на времето и прогреса на заболяването при пациенти с ПМД Дюшен, се потвърждават с данните открити в литературата (*Scott OM et al.,1982; McDonald CM et al.,1995*). Прогресивният ход на това заболяване определя негативното въздействие върху мускулната сила при пациентите с ПМД, при относително непроменено функционално представяне (*Pizzato TM, et al.,2014*).

Ъглометрията на дорзалната флексия в глезенните стави при пациентите с ПМД тип Дюшен служи за проследяване прогреса на заболяването и ефекта от прилаганите терапевтични мероприятия. В изследването бяха включени пациентите от всички групи (n=40), включително и неамбулаторните пациенти с налични контрактури

в глезенните стави. Тъй като при пациентите с ПМД Дюшен липсват ограничения в обема на плантарната флексия в глезенните стави нашето изследване включва ъглометрия единствено на дорзалната флексия на глезенната става. Изследването извършихме от ИП - тилен лег, като използвахме универсален гониометър.

Резултатите от анализа на показателя ъглометрия на дорзална флексия в дясна и лява глезенни стави от таблица 13 и фигури 44-45 показва, че: средните стойности на изследвания параметър следват тенденция на спад във всички групи за целия изследван период, в дясна и лява глезенни стави. Най-ниски начални отрицателни стойности при дясната и лавата глезенни стави се наблюдават в групата пациенти ходещи до 350м., ограниченията в обема на дорзалната флексия прогресират от $-2,44^{\circ}$ до $-8,28^{\circ}$ за дясна и от $-3,50^{\circ}$ до $-8,61^{\circ}$ за лявата глезенни стави за двегодишния период. Най-високи начални стойности, приблизително двойно по-високи за лява и дясна глезенна става имат пациентите от 6 група. Спадът в обемът на движение в тази група прогресира от $8,23^{\circ}$ до $5,59^{\circ}$ за дясна и от $7,00^{\circ}$ до $4,00^{\circ}$ за лява глезенна става в края на втората година. В терапевтичните групи единствено пациентите от 3-група приключват изследването с положителни градуси ($2,00^{\circ}$ за дясна и $1,00^{\circ}$ за лява глезенна става). Подобна корелации между амбулаторния статус на пациентите и спадът на ОД на дорзалната флексия са установени от Leon M и съвт., (2023) и Kiefer M., (2019).

Комбинацията от прогресираща мускулна слабост, загуба на мускулна еластичност и лошо позициониране са основните предпоставки за развитието на ставно-мускулните контрактури. Запазването и поддържането на критичните 0° (неутрална позиция) в глезенните стави е от изключителна важност за съхраняването на самостоятелната походка. Прогреса на контрактурите на ахилесовите сухожилия и формирането на характерното за заболяването еквиноварусно стъпало водят до ограничения в обема на движение на глезенните стави, което влияе негативно на походката на пациентите с ПМД тип Дюшен. Тази тенденция се ускорява бързо след загубата на самостоятелна походка и преминаването към инвалидна количка (McDonald SM et al., 1995; Skalsky AJ и савт., 2012; Choi Y-A et al., 2018).

Функционални тестове с приложен характер са елементите на **Performance of the Upper Limb (PUL) модул тест.**

Глобален тест за функцията на горни крайници, аналогичен на теста на Брук е **PUL A**. Той показва значимо по-високи стойности за всички визити при ходещите над 350м. (средно от 6,00 до 5,67т.) със сигнификантна тенденция за понижаване при всички групи, с изключение на група 3 (където спадът е несигнификантен) (таблица 30). Тези данни потвърждават факта, че мускулатурата на горните крайници се засяга по-тежко на по-късен етап от развитието на заболяването, а спадът на функционалността в тях се ускорява след загубата на походката. Пациентите с тройна терапия и за петте визити имат най-висока средна стойност (от 5,89 до 5,67т.) следвана от тази с двойна (от 5,92 до 4,92т.) (таблица 14, фигура 46).

Показателите от високо ниво - рамо на PUL теста ни дават информация за степента на функционалност на проксималните отдели на горните крайници разгледани в таблица 15 и фигура 47.

- **PUL B (абдукция в раменна става до нивото на рамото) и PUL C (абдукция в раменна става над височината на рамото)** показват също, че изолираното приложение на кинезитерапия като самостоятелен терапевтичен метод има изчерпващ се във времето ефект по отношение на силата и функцията, докато групите само с КС или КС и ГТ показват по-добри резултати (без ясна значима разлика помежду им). Тук се запазва тенденцията за значимо по-високи стойности на тези показатели при ходещите над 350м., които относително се задържат във времето. Стойностите дори показват тенденция за повишаване между втора и четвърта визита, след което показват бавен спад. Наблюдаваните редукции в стойностите на показателите PUL B (от 3,86 до 3,62т.) и PUL C (от 3,71 до 3,62т.) са толкова минимални, че нямат приложна функционална стойност (което е в диапазона между 500 и 1000гр. приложена тежест). Нашите резултати са аналогични с описаният модел на мускулно засягане и ранно ангажиране на проксималните мускулни групи на раменния пояс.

- **PUL D (флексия в раменна става до височината на рамото) и PUL E (флексия в раменна става над височината на рамото).** Тенденцията за понижаване на стойностите на тези показатели във времето се наблюдава в почти всички групи. В групата ходещи над 350м. началните по-високи стойности запазват тенденция на стабилизация и минимален спад непосредствено в края на изследвания период и при двата показателя PUL D (от 3,67 до 3,57т.) и PUL E (от 3,71 до 3,57т.), без това да води до промяна на крайната оценка. Тенденцията за бърз динамичен спад в групите пациенти ходещи до 350м. стойностите на PUL D (от 3,11 -повдигане на тежест 500гр. до 2,06т. - повдигане на тежест 200гр. до нивото на рамото) и PUL E (от 3,17 до 1,89т. - невъзможност за повдигане на тежест над нивото на рамото) показват значително ограничаване на функционалността, спрямо приложената тежест. По отношение на терапията тези показатели показват гранична сигнификантност на разликите между група 1 (КТ) и другите две групи с по-интензивна терапия. Единствено в групата провеждащи само кинезитерапия понижението на стойностите на PUL D (от 3,13 до 2,27т.) и PUL E (от 3,27 до 2,20т.) може да бъде тълкувано като спад в мускулната сила (невъзможност за повдигане 500гр. тежест до и над нивото на рамото). Този факт вероятно се дължи на първоначалния двигателен дефицит и най-ранното засягане на проксималната мускулатура на раменния пояс и изчерпващият се върху силата ефект на КТ методи.

Резултатите на следващите показатели дават информация за степента на функционалност в средното ниво на горния крайник - лакът (табл. 16-17, фиг. 48-49). Те са елементи, аналогични на най-често извърваните ДЕЖ. При анализа на резултатите от това ниво установихме, че най-голямо значение по отношение степента на запазване силата на мускулите около лакътната става и способностите за извършване на ДЕЖ имат показателите PUL I, PUL I-време, PUL J, PUL J-време, PUL K, PUL K-време, PUL L и PUL L-време. При анализа на резултатите на останалите показатели от това ниво не се установиха динамични спадове, които да доведат до загуба на функционалност.

- При анализа на резултатите на **PUL I (повдигане и преместване на 5 леки кенчета)** не се наблюдават вариации и динамика в стойностите на всички (100%) пациенти от изследваните групи (5,00т. от началната до крайната оценка). Това показва, че пациентите от цялата извадка са били способни да извършват действието от

началото до края на две годишния период. По отношение на проведената терапия **PUL I-време (повдигане и преместване на 5 леки кенчета, в секунди)** показва налична сигнификантност с низходяща тенденция в групите провеждащи КТ (от 4,25 до 5,73сек.) и ходещи до 350м. (от 4,22 до 5,66сек.) за изследвания период. Противоположна на тази тенденция се наблюдава в останалите групи, средно необходимото за извършване на тази дейност време намалява, най-значително в група 3 (КТ, КС и ГТ - от 3,90 на 3,47сек.), следвано от група 6 (ходещите над 350м. - от 4,12 на 3,51сек.) и група 2 (КТ и КС- 4,23 на 3,88сек. и при група) (таблица 16, фигура 48).

- **Резултатите от PUL J (повдигане и преместване на 5 тежки кенчета)** при участниците от групите 2 (КТ и КС), 3 (КТ, КС и ГТ) и 6 (ходещи над 350м.) не показват сигнификантни разлики и тенденции. При всички тях средната оценка от 5,00т. показва способност за извършване на дейността през целия две годишен период. Тенденцията за минимален спад и аналогичните разлики в средните оценките на групите провеждащи КТ (от 4,80 до 4,20т.) и ходещи до 350м. (от 4,83 до 4,33т.), вероятно се дължат на първоначален двигателен дефицит, но показват стабилизация на функционалния резерв за периода от две години (от началото до края на изследвания период, пациентите успяват да повдигнат и преместят четири кенчета). **PUL J-време (повдигане и преместване на 5 тежки кенчета, в секунди)**. Резултатите показват устойчивата понижаваща тенденция на средните стойности в групите с увеличаване на интензивността на терапията в тях. Това се наблюдава особено в групите с тройна терапия (от 4,53 до 3,38сек.) и ходещите над 350м. (от 5,26 до 3,68сек.). При пациентите от групите провеждащи КТ (група 1) и ходещи до 350м. (група 5) средните стойности са статистически достоверно по-високи с противоположна възходяща тенденция (от 4,92 на 5,40сек. за първа група и от 5,05 на 5,84сек. за групата ходещи под 350м.) (таблица 16, фигура 48) Това вероятно потвърждава факта, че при пациентите с начален дефицит скоростта на прогрес на мускулната слабост ангажираща мускулатурата на горните крайници се ускорява.

- **PUL K (нареждане на 5 леки кенчета едно върху друго)**. При началната оценка пациентите от цялата извадка показват възможност за извършване на дейността. В групите 2 (КТ и КС), 3 (КТ,КС и ГТ) и 6 (ходещи над 350м.) статистически значима и функционална динамика не се установяват - максималната оценката от 4,00т. остава непроменена от началото до края на изследвания период. Макар и статистически нищожно по-ниски средните разлики в групите на пациенти провеждащи КТ (от 4,00 до 3,33т.) и при ходещите под 350м. (от 4,00 до 3,44т.) показват тенденция на функционален спад (още на втората оценка се отчита неспособност за завършване на задачата с максимален брой точки, успяват да качат едно върху друго 4 от максимално 5бр. кенчета). При анализът на **PUL K-време (време за нареждане на 5 леки кенчета едно върху друго, в секунди)** се установяват противоположни сигнификантни тенденции. При приблизително сходни начални стойности в групата ходещи под 350м. тенденцията след втората визита преминава във възходяща (от 5,92 до 7,01сек.), а при ходещите над 350м. се променя в низходяща (от 5,82 до 5,15) (таблица 38). По отношение на приложените терапии в 2 група (от 6,12 до 5,98сек.) и 3 група (от 5,63 до 5,43сек.) низходящата тенденция на средните стойности за времето се запазва и би могла да се разглежда, като подобряване на функционалността. При група 1 (КТ)

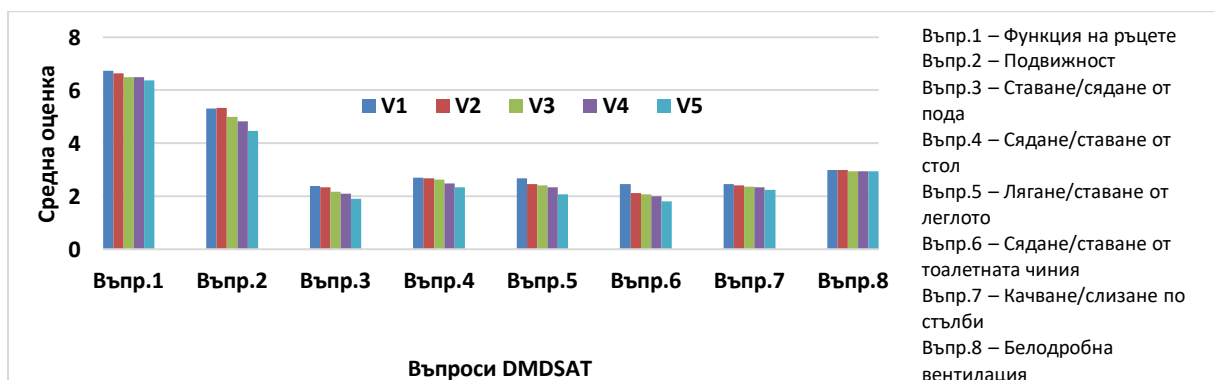
намаляването на средните стойности на времето (от 6,43 до 6,18сек.) могат да се обяснят като поддържане и съхраняване на функционалния резерв при наличен първоначален функционален дефицит (таблица 17, фигура 49).

- **PUL L (нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго).** Установената статистически тенденция на спад на средните стойности на оценките при групите пациентите провеждащи КТ (от 3,53 до 3,07т.) и ходещи до 350м. (от 3,61 до 3,06т.) не води до съществена функционална промяна (пациентите успяват да нареждат едно върху друго 4 от максимално 5 бр. кенчета от началото до края на изследвания период). Липса на динамика в средните стойности се отчита само в групите 6 (ходещи над 350м.) и 3 (КТ, КС и ГТ), където максимална оценка от 4,00т. остава непроменена за целия период. Единствено в група 2 (КТ и КС) спадът на максималната оценка от 4,00т. през първите четири визити до 3,77т. в края на две годишния период оказва отражение върху функционалността и вероятно се дължи на прогрес на заболяването. **PUL L-време (време за нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго, в секунди).** В потвърждение на оценките на PUL L резултатите на свързания с предходния показател **PUL L-време (нареждане на 5 тежки кенчета едно върху друго, в секунди)** показват тенденция на понижаване на средните стойности в групите пациенти ходещи над 350м. (от 7,20 до 5,96сек.) и провеждащите КТ, КС и ГТ (от 6,82 до 6,05сек.). Противоположната тенденцията на увеличение на средните стойности на времето в групите провеждащи КТ (от 6,46 до 7,12сек.) и ходещите под 350м. (7,38 до 8,06сек.) можем да обясним с прогресията на заболяването и наличния първоначалния двигателен дефицит (таблица 17, фигура 49).

Резултатите от настоящото проучване потвърждават твърденията за първоначално по-ранно засягане на проксималните мускули на горните крайници и тенденция на засягане от проксимално към дистално ниво влияещо се от степента на мускулната слабост, възрастта, наличието на ставни контрактури водещи до ограничения в ДЕЖ (Pane M et al., 2014).

3. Качество на живот

3.1 Динамика и сравнителен анализ на показателите от Въпросника за самооценка на функционалните способности и качеството на живот (DMDSAT).



Фиг. 50 Динамика в резултати на средните оценки от Въпросника DMDSAT по визити

Таблица 18. Сравнителен анализ на самооценката на функционалната способност качество на живот от DMDSAT (въпроси 1 - 2) по групи.

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Функция на ръцете	1	15	6,60 ^a	0,74	6,47 ^{ac}	0,92	6,20 ^{bc}	1,01	6,20 ^{ac}	1,21	6,07 ^c	1,28
	2	13	6,85 ^a	0,38	6,85 ^a	0,38	6,69 ^{ac}	0,63	6,46 ^{ac}	0,66	6,15 ^{bc}	1,07
	3	9	6,78 ^a	0,44	6,67 ^a	0,50	6,78 ^a	0,44	6,89 ^a	0,33	6,67 ^a	0,50
	5	18	6,61 ^a	0,70	6,50 ^b	0,86	6,22 ^{bd}	1,00	6,11 ^{cd}	1,08	5,78 ^c	1,31
	6	22	6,86 ^a	0,36	6,81 ^a	0,40	6,81 ^a	0,40	6,81 ^a	0,51	6,67 ^a	0,48
	P			0,411		0,366		0,095		0,020		0,060
Подвижност	1	15	4,80 ^a	1,47	4,87 ^a	1,64	4,27 ^b	1,39	4,07 ^{bd}	1,49	3,60 ^{cd}	1,84
	2	13	4,92 ^a	1,66	4,92 ^a	1,44	4,85 ^a	1,63	4,54 ^a	1,76	4,38 ^a	1,56
	3	9	5,44 ^a	0,53	5,56 ^a	0,53	5,33 ^a	1,12	5,33 ^a	0,71	5,11 ^a	0,78
	5	18	4,17 ^a	1,54	4,28 ^a	1,60	3,72 ^b	1,41	3,50 ^b	1,47	3,17 ^b	1,54
	6	22	5,81 ^a	0,40	5,81 ^a	0,40	5,71 ^{ac}	0,56	5,57 ^{ac}	0,60	5,33 ^{bc}	0,86
	P			<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

В следствие на проведенният анализ на динамиката на самооценката на функционалната способност при мускулна дистрофия на Дюшен (въпроси 1-2) от фигура 50 и таблица 18 може да се твърди, че:

- При цялата извадка и пациентите с ходене до 350 метра се установява статистически значима низходяща динамика на показателя "Функция на ръцете". При група 5 спадът започва още на втората визита, докато за цялата извадка придобива статистическа значимост едва на петата. При четвърта и пета визита средните стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- "Подвижност" - тенденцията отново е низходяща при една част от пациентите, като има най-добре изразен сигнификантен характер в групата с ходене под 350 метра, след това в цялата извадка и група 6. И при петте визити средните стойности на групата с ходене над 350 метра са статистически значимо по-високи от тези на по-малко подвижната група.

Проведеният анализ на динамиката на самооценката на функционалната способност при ПМД на Дюшен (въпроси 3-7) (фигура 50 и таблица 19) установи, че:

- "Ставане от и сядане на пода" - динамиката е аналогична на предишния показател, като в нея се включва и терапевтична група 3. Правят впечатление значително по-ниските стойности на самооценката по този показател спрямо предишните два. И тук при петте визити средните стойности в групата с ходене над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група;
- Показателят "Ставане и сядане от стол" - низходящата му динамика, групите на изява и статистически значими различия съвпадат до голяма степен с тези на показателя "Подвижност", докато абсолютната стойност на самооценките - с тези на предишния показател.
- При цялата извадка и пациентите ходещи до 350 метра се установява сигнификантна низходяща динамика на показателя "Лягане и ставане от леглото". Спадът започва на трета визита и е по изявен в група 5. И при петте визити средните

стойности в групата ходещи над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на група 5;

- **"Сядане и ставане от тоалетната чиния"** – тенденцията отново е низходяща при една част от пациентите, като има най-добре изразен сигнификантен характер в групата ходещи до 350 метра, след това в цялата извадка и група 6. И при петте визити средните стойности на групата ходещи над 350 м. са статистически значимо по-високи от тези на група 5;

- **"Качване и слизване по стълби"** – динамиката е аналогична на предишния показател, като в нея се включват само терапевтична група 5 и цялата извадка. И тук при петте визити средните стойности в групата ходещи над 350 метра са статистически достоверно по-високи от тези на по-малко подвижната група.

Таблица 19. Сравнителен анализ на самооценката на функционалната способност и качеството на живот - DMDSAT (въпроси 3-7), по групи.

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Ставане от и сядане на пода	1	15	2,13 ^a	0,92	1,93 ^{ac}	0,96	1,73 ^{bc}	0,80	1,73 ^{bc}	0,80	1,47 ^d	0,83
	2	13	2,15 ^a	0,80	2,23 ^a	0,93	2,08 ^a	0,76	2,08 ^a	0,86	1,92 ^a	0,86
	3	8	2,50 ^a	0,53	2,63 ^a	0,52	2,38 ^{ac}	0,52	2,13 ^{bc}	0,35	2,00 ^b	0,53
	5	18	1,83 ^a	0,86	1,67 ^{ac}	0,84	1,44 ^b	0,51	1,50 ^{bc}	0,62	1,22 ^d	0,43
	6	20	2,65 ^a	0,49	2,75 ^a	0,55	2,60 ^{ac}	0,50	2,45 ^{bc}	0,60	2,35 ^b	0,75
	P			0,003		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
Ставане и сядане от стол	1	15	2,40 ^a	0,83	2,40 ^a	0,83	2,27 ^a	0,88	2,00 ^b	0,85	1,87 ^b	0,83
	2	13	2,62 ^a	0,77	2,46 ^a	0,78	2,54 ^a	0,78	2,46 ^a	0,88	2,38 ^a	0,87
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,78 ^a	0,44
	5	18	2,22 ^a	0,88	2,17 ^a	0,86	2,06 ^a	0,87	1,83 ^b	0,86	1,72 ^b	0,83
	6	21	3,00 ^a	0,00	2,95 ^{ac}	0,22	3,00 ^a	0,00	2,95 ^{ac}	0,22	2,81 ^{bc}	0,40
	P			0,006		0,004		0,001		<0,001		<0,001
Лягане и ставане от леглото	1	15	2,67 ^a	0,62	2,47 ^{ac}	0,74	2,40 ^{bc}	0,74	2,33 ^{bc}	0,82	2,07 ^d	0,88
	2	13	2,69 ^{ac}	0,63	2,69 ^{ac}	0,63	2,62 ^a	0,65	2,46 ^{bc}	0,88	2,31 ^{ac}	0,95
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,89 ^a	0,33
	5	18	2,50 ^a	0,71	2,33 ^{ac}	0,77	2,22 ^{bc}	0,73	2,06 ^b	0,87	1,78 ^d	0,88
	6	21	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,90 ^a	0,30
	P			0,037		0,006		0,001		0,001		<0,001
Сядане и ставане от тоалетната чиния	1	15	2,47 ^a	0,83	2,13 ^{bd}	0,92	2,07 ^b	0,88	2,00 ^{bd}	0,93	1,80 ^{cd}	0,94
	2	13	2,69 ^a	0,75	2,62 ^a	0,77	2,54 ^a	0,78	2,31 ^a	0,95	2,23 ^a	0,93
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,78 ^a	0,44	2,78 ^a	0,44	2,67 ^a	0,50
	5	18	2,33 ^a	0,91	2,00 ^b	0,91	1,89 ^{bd}	0,83	1,67 ^{cd}	0,84	1,50 ^c	0,79
	6	21	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,90 ^{ac}	0,30	2,90 ^{ac}	0,30	2,81 ^{bc}	0,40
	P			0,037		0,001		<0,001		<0,001		<0,001
Качване и слизване по стълби	1	15	1,93 ^a	0,80	1,80 ^a	0,77	1,80 ^a	0,77	1,73 ^{ac}	0,80	1,53 ^{bc}	0,83
	2	13	2,15 ^a	0,80	2,15 ^a	0,80	2,38 ^a	0,87	2,00 ^a	0,82	2,00 ^a	0,91
	3	9	2,22 ^{ac}	0,44	2,22 ^{ac}	0,44	2,33 ^a	0,50	2,11 ^{ac}	0,33	1,89 ^{bc}	0,33
	5	18	1,67 ^a	0,69	1,61 ^a	0,61	1,61 ^{ac}	0,70	1,39 ^{bc}	0,50	1,22 ^b	0,43
	6	21	2,52 ^{ac}	0,51	2,48 ^{ac}	0,60	2,67 ^{ac}	0,48	2,48 ^b	0,51	2,38 ^{bc}	0,67
	P			<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

Проведеният анализ на динамиката на самооценката на функционалната способност при мускулна дистрофия на Дюшен на въпрос 8 (фигура 50 и таблица 20) дава основание да се твърди, че при показателя **Прилагане на изкуствена белодробна вентилация** не се установява нито сигнификантна динамика, нито статистически

значими разлики между изследваните групи. Причината е, че почти всички пациенти са дали самооценка 3 "Не използвам" през времето на проследяване.

Таблица 20. Динамика на самооценката на функционалната способност и качеството на живот - DMDSAT (въпрос 8), сравнителен анализ

Показател	Група	n	Визита 1		Визита 2		Визита 3		Визита 4		Визита 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Прилагане на изкуствена белодробна вентилация	1	15	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,93 ^a	0,26	2,93 ^a	0,26	2,93 ^a	0,26
	2	13	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00
	5	18	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,94 ^a	0,24	2,94 ^a	0,24	2,94 ^a	0,24
	6	21	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00
	P			1,000		1,000		0,778		0,778		0,770

3.2 Обсъждане

Етиопатогенетичното разбиране на заболяването доведе до съществени промени в лечението и грижите на пациентите с ПМД тип Дюшен през последните десетилетия. Растежът на иновациите в здравните технологии, създаването и въвеждането на нови терапии за редките заболявания включващи малки групи пациенти дава големи надежди за лечението на това заболяване. Съвременните терапевтични стратегии и мултидисциплинарният подход на лечение допринесоха до повишаване на преживяемостта на тези пациенти. Днес техния фокус е насочен към подобряване качеството им живот (*Bushby K et al., 2010; Landfeldt E et al., 2016*). Въпреки това у нас достъпът до висококачествените здравни услуги за такива пациенти все още е затруднен, тъй като се извършва в малък брой специализирани центрове с обучени квалифицирани невромускулни специалисти. Като тежко заболяване с инвалидизираща прогресия и начало в детска възраст, ПМД Дюшен изисква повишаване на грижите във всеки един етап развитието му. Загубата на функционална независимост води до промяна качеството на живот, увеличаване на физическия и икономически товар не само на пациента, но и на неговото семейство (*Landfeldt, E. et al., 2017*).

Оценката на здравословното състояние и функционалните способности чрез DMDSAT (*Landfeldt E et al., 2015*), инструмент използван за оценка качеството на живот се базира предимно на глобална оценка на функционалното състояние и независимост на пациентите с ПМД тип Дюшен.

Резултатите от Въпросника за самооценка на функционалната способност при ПМД дюшен (DMDSAT), който касае качеството на живот на пациентите представен във фигура 50 и таблици 18-20 е ориентиран в няколко глобални функции: функция на ръцете, подвижност, трансфер и необходимостта от включване на изкуствена белодробна вентилация.

При показателя „функция на ръцете” в групата ходещи над 350м. способността за самообслужване е запазена, като се отчита минимална разлика в показателя на 1-ва визита 6.86т. и при последната визита 6.67т. без това да оказва влияние върху

функцията на горни крайници (при 6/22 (27,2%) спадът на максималната оценка с 1т. в края на периода съобщава за поява на проксимална слабост, която при нито един от групата обаче не нарушава функцията хранене без никаква помощ). При групата ходещи под 350м. обаче следва низходяща тенденция от началото до края на изследвания период - показателя спада от 6,61т. до 5,78т. и е обяснимо с прогреса на мускулната слабост и ограничаване на функционалните способности за ДЕЖ (5/18 - 27,7% се нуждаят от различна по степен нужда от помощ при хранене). Анализа на резултатите не открива статистическа значимост между оценките на трите терапевтични групи за показателя функция на ръцете.

Показателя „Подвижност” касае способността за придвижване в обществена и домашна среда, както и нуждата от чужда помощ. Анализа на резултатите в групата ходещи над 350м. има тенденция на спад, който не води до промяна на функционалността – оценките на този показател показват устойчивост през целия период (1-ва визита 5,81т., пета визита 5,33т.) и въпреки минималния спад на оценката при пета визита нито един от пациентите не съобщава, че е загубил напълно способността си за ходене, макар и с чужда помощ (14 или 63,6% ходят навън самостоятелно над 1км., 4 или 18,2% ходят навън до 1км. и също 4 или 18,2% ходят навън самостоятелно къси разстояния). По същия показател при групата ходещи до 350м., обаче се наблюдава низходяща тенденция със значима разлика между средните оценки при 1-ва и пета визита – при 1-ва визита оценката 4,17т. отговаря на запазена самостоятелна походка на къси разстояния със и без помощ, докато на 5-та визита средната оценка намалява до 3,17т., което отговаря на нарастваща нужда от използване на чужда помощ и /или инвалидна количка (таблица 18). Подобни резултатите за отрицателно влияние върху качеството на живот дължащо на спад във физическото функциониране при пациенти с ПМД тип Дюшен е установено и в други автори (*Bray P et al., 2010; Bray P et al., 2011; Kohler et al., 2005*). За отрицателна връзка между качеството на живот и необходимостта от използването на инвалидна количка докладват в свое проучване при 27 италиански пациенти с ПМД Дюшен *Baiardini et al., (2011)*.

По отношение на провежданата терапия има правопрпорционална корелация между интензивността на терапията и самооценките: тенденция на спад се наблюдава при всички терапевтични групи, като най-голям спад при последната визита има при групата провеждащи само кинезитерапия (от 4,80т. на първа визита до 3,60т. на пета визита), обясняващо се с прогреса на заболяването и изчерпващите се възможности на кинезитерапията. При другите две терапевтични групи тенденцията на спад е минимална, което не променя функционалността и се обяснява с протективния ефект на кортикостероидите, запазването на мускулната сила и ефекта от комбинацията на 3-те терапевтични метода (*McDonald CM et al., 2010*)(таблица 18).

Показателя „ставане от и сядане на пода” динамиката на спад се забелязва в цялата извадка, като всички пациенти съобщават за затруднение при извършването на тази дейност, което е обосновано с ангажираността на аксиалната мускулатура и проксималните мускули на долни крайници. По отношение на терапевтичните групи се наблюдава спад на нивото на функционална способност: най – голям при група 1 (КТ) от 2,13т. показателя намалява до 1,47т., което се обяснява с естествения ход на

прогресия на заболяването и увеличаващата се мускулна слабост. При група 2 (КТи КС) от 2,15 до 1,92т. и група 3 (КТ, КС и ГТ) от 2,50 до 2,00т. всички пациенти съобщават за нужда от помощ при извършване на заданието и нуждата от компенсация и промяна на позицията. Анализирайки резултатите за 2 годишния период макар и динамиката да показва спад на показателя, това не води до значителна промяна на функционалността.

При показателя „**ставане и сядане от стол**” в групата ходещи над 350м. оценката 3,00т. на първа визита остава стабилна за изследвания период, като на пета визита спада на 2,81т., като тенденция отнесена към функционалността, независимостта и автономността на пациентите може да се тълкува като запазване на функцията с минимално повишаване на необходимостта от помощ за извършване на движението. В групата ходещи под 350м. оценката при 1-ва визита е 2,22т., което показва, че всички пациенти в изследваната група са имали нужда от помощ при извършване на движението. При последната визита оценката спада на 1,72т., което показва прогрес на заболяването, спад на функционалността до загуба на самостоятелност при някои пациенти.

По отношение на терапевтичните групи се забелязва плавен спад по време на целия изследван период при група 1 (КТ) от 2,40 до 1,87т., което се обяснява с прогресията на заболяването и изчерпващите се възможности на кинезитерапията. При терапевтична група 2 (КТ и КС) оценките показват низходяща динамика от 2,62 до 2,38т. в края на изследвания период, което ние отчитаме като стабилизация с минимални функционални дефицити при извършване на движението. При третата терапевтична група (КТ, КС и ГТ) оценката в началото е била 3,00т. т.е всички пациенти са извършвали движението самостоятелно в края на периода оценката има минимален спад на 2,81т., което показва възможност за извършване на тази дейност самостоятелно с нисък спад на функционалността (таблица 19).

Въпроси 5, 6 и 7 разгледани в таблица 19 отразяват независимостта касаеща ДЕЖ извършвани в домашна среда. При групата ходещи над 350м. дейностите в началото на изследвания период са регистрирани стойности за трите показателя, че пациентите изпълняват самостоятелно дейността без нужда от помощ, като показателите имат статистически тенденция на спад с минимална разлика, която не се отразява на функционалността. При групата ходещи под 350м. се наблюдава спад в показателите за целия изследван период, като при показателя „качване и слизане по стълби” в края на изследвания период всички пациенти са имали нужда от помощ за извършване на действието – оценката спада от 1,67 до 1,22т.

Анализа на резултатите при терапевтичните групи за показатели 5, 6 и 7 показват низходяща тенденция за всички изследвани групи, като в терапевтични групи 2 (КТи КС) и 3 (КТ,КС и ГТ) се наблюдава относителна стабилност на показателите с минимален спад в края на изследвания период. По отношение на функционалността значимост има спада по показател „слизане и качване по стълби” при терапевтична група 1 (КТ) - за изследвания период всички пациенти са имали нужда от помощ при извършване на действието, а в края на периода се е задълбочило, обяснимо с прогреса на заболяването, контрактурите и увеличаващата се мускулна слабост. Аналогично на резултатите от други проучвания (*Matthews E et al., 2016; McDonald CM et al., 2017;*

McDonald CM et al., 2018; McDonald CM et al., 2020), настоящото изследване потвърждава положителния ефект на КС терапия и комбинацията и с други терапии по отношение на стабилизирането на мускулната сила, забавянето на загубата на възможност за придвижване и преживяемостта средно за период от две години от началото на терапията.

Въпросника е единствения разглеждащ необходимостта от белодробна вентилация на базата на функционалните възможности на пациента. Анализът на показателя необходимост от **"изкуствена белодробна вентилация"** (таблица 20) показва стабилност в целия изследван период и липса на динамика. При терапевтична група 1 (КТ) и във функционална група ходещи под 350м. след третата визита се наблюдава колебание в показателя, което се обяснява с промяна на самооценката на минимален брой пациенти. Въпреки че нашата група пациенти е хетерогенна по отношение на възраст, степен на мускулна слабост и вид на проведената терапия, резултатите от анализа потвърждават, че подобрената респираторна грижа увеличава преживяемостта и поддържа по-добро качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен (*Passamano L et al., 2012; Kieny P et al., 2013*). Симптомите на нощна хиповентилация и свързаните с тях респираторните нарушения засилващи се след загубата на възможност за придвижване, спада в силата на параспиналната и проксималната мускулатура на раменния пояс необходима за редица ДЕЖ поставят насоките за респираторна грижа базирана на регулярна оценка на дихателната функция (*Eagle M, et al., 2007; Kohler M, et al., 2005; Birnkrant DJ et al., 2018 part2*).

Резултатите от анализа на въпросника DMDSAT потвърждават настъпването на функционален спад свързан с прогреса на заболяването. Функцията на ръцете се запазва относително стабилно до края на изследвания период. Ангажирането на проксималната мускулатура на раменния пояс и горните крайници, настъпващо в по-късните етапи на заболяването постепенно води до промяна във функционалността и ДЕЖ. В края на двегодишния период функционалният спад се проявява основно като затруднения и необходимост от помощ при самостоятелното хранене. Нито един от пациентите не съобщава за загуба на функцията на ръцете дължаща се на тежка дистална мускулна слабост, засягаща движенията на китката и пръстите. Развитието на вторичните усложнения води до ускоряване загубата на самостоятелна походка, важен етап от хода на заболяването влияещ пряко качеството на живот. Анализът на резултатите може да послужи за промяна на кинезитерапевтичния подход, преценка на необходимостта от включването на помощни, адаптивни средства или инвалидна количка с цел запазване максимално на автономността и способността за придвижване в обществена среда. Девет (22,5%) от всички изследвани пациенти са загубили способността си за самостоятелна походка по време на двегодишния период на изследването. При двама от тях - ходещи над 350м. в началото на изследването, отговарят на този въпрос при последната визита е възможност за ходене на къси разстояния с помощ от друг човек. При останалите седем пациента ходещи под 350м. при първата оценка, очаквано загубата на самостоятелна походка настъпва в края на първата година. Амбулаторният спад се обяснява с вариациите в отговорите на въпросите при последната визита - от възможност за ходене навън на къси разстояния с чужда помощ до използване на инвалидна количка на закрито и навън. При анализа на

ДЕЖ извършвани в домашна среда установихме, че пациентите със съхранени двигателни способности изпитват затрудненията и нарастваща по степен нужда от помощ като адаптивни средства или компенсаторни механизми при извършването на тези дейности в края на двегодишния период. В потвърждение на резултатите от предходните анализи на времевите тестове най-чувствителни промени се наблюдават при дейностите ставане от и сядане на пода, и качване и слизане по стълби. При групата пациенти с първоначален двигателен дефицит още първоначалните резултати показват нуждата от помощ за изпълнението на ДЕЖ, като в края на втората година необходимостта от помощ нараства до невъзможност за самостоятелно справяне със задачата без помощ от друг човек. Ограниченията или загубата на функционални способности и развитието на редица двигателни дефицити с възрастта и прогреса на заболяването водят до спад на респираторните способности при пациентите с ПМД Дюшен. По отношение приложението на изкуствена вентилация данните от показват стабилност на резултатите на този показател. Само един от всички изследвани пациенти (неамбулаторен пациент, с първоначални ниски функционални и респираторни резултати) съобщава, че в края на първата година се е наложило използването на ННВ. Въвеждането на дневна или нощна вентилация доказано води до увеличаване на преживяемостта и подобрява качеството на живот на пациентите с ПМД. Но, в заключение на това трябва да отбележим, че спада на функционалните кардио-респираторните способности води до увеличаване на икономическия товар, товара върху близките/обгрижващите лица и влияе негативно на качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

ДИСКУСИЯ

Дистрофинопатиите са част от голямата група на наследствените невромускулни заболявания. Те са най-честите наследствени миопатии, засягащи около 120 пациента в България.

ПМД тип Дюшен е X-свързано генетично заболяване с прогресиращ ход. В поголемият процент на случаите генетичната мутация се унаследява от майката, като при 30% от случаите мутацията е *de novo*. Първоначалните симптоми на заболяването се проявяват в ранна детска възраст, около 3-годишни и често остават незабелязани. Основен симптом е прогресиращата мускулна слабост, която в началото се докладва като промяна на походката и затруднение при изправяне от клекнала позиция. Прогресиращата мускулна слабост определя хода на заболяването и формирането на стадията на заболяването. Прогресиращата мускулна слабост води до развитието на тежки вторични усложнения, функционален спад и инвалидизация още в ранна юношеска възраст.

Промяната на терапевтичната стратегия и въвеждането на мултидисциплинарния подход в лечението на това заболяване през последните десетилетия, доведе до удължаване на преживяемостта и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

Навременното диагностициране и точната функционална оценка допринасят за ранното започване и избор на адекватна терапия, съобразена с нуждите на съответния пациент. Прогресивния ход на заболяването изисква регулярна функционална оценка. Препоръчително е да бъде провеждана два пъти годишно с цел проследяване развитието на симптоматиката и прогнозата на вторичните усложнения. Върху анализа на резултатите от функционалната оценка се базира изготвянето на индивидуалната кинезитерапевтичната програма. Персоналният избор на средства дава възможност за адекватно въздействие и подоряване физическото състояние, отлагане загубата на двигателни функции и инвалидизацията, подобряване психо-емоционалното състояние и качеството на живот.

В настоящият дисертационен труд проследихме лонгитудинално функционалното състояние и качеството на живот в различен амбулаторен етап от заболяването, и комбинацията от проведените терапии. Пациентите са разделени в групи според провежданата терапия и според способността им за ходене. Проведени са пет серийни оценки, включващи специфични функционални тестове и скали за оценка на функционалния статус. Въз основа на тях бяха дадени препоръки и методични указания за кинезитерапия.

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

ИЗВОДИ

1. Патогенезата на функционалните нарушения при пациентите с ПМД тип Дюшен е обусловена не само от генотипа, но и фактори на външната среда.
2. Функционалният профил на пациентите с ПМД тип Дюшен е свързан пряко с прогресивния ход на заболяването.
3. Ранната диагноза и регулярната оценка на функционалните способности на пациентите с ПМД тип Дюшен дават възможност за адекватен избор и комбинация на терапевтични средства.
4. Приложената от нас тестова батерия е подходяща и надеждна за цялостна подробна оценка на функционалното състояние при пациенти с ПМД тип Дюшен.
5. Кинезитерапията има положителен ефект по отношение на стабилизирането на мускулната сила, поддържане еластичността на мускулите и сухожилията, поддържане обема на движение в ставите и отсрочване развитието на вторичните усложнения. Ефектът от нея е по-добър при ранно започване и системно провеждане.
6. Препоръчаната/Приложената от нас кинезитерапевтична програма, включваща стречинг, активни, активни-подпомогнати или пасивни упражнения и дихателни упражнения допринася за поддържането на по-добро функционално състояние на пациентите с ПМД тип Дюшен. Прилагането и в домашни условия (след предварително обучение на родителите/обгрижващите пациентите лица) е ефективно и лесно приложимо.
7. Комбинацията на кинезитерапията с друга медикаментозна и етиопатогенетична терапия оказва по-добър и дългосрочен ефект върху двигателните функции и прогресията на заболяването.
8. Поддържането на добър функционален статус и съхраняването на автономността влияят положително върху качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

ПРЕПОРЪКИ

Въз основа на направеното проучване на функционалните способности и качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен, можем да направим следните препоръки:

1. Препоръчваме на родителите на деца със симптоми на мускулна слабост, промяна на походката и затруднения при изправяне от клек, навременна консултация със невролог/невромускулен специалист, с оглед ранното диагностициране на заболяването.

2. На диагностицираните пациенти, препоръчваме провеждането на функционална оценка на двигателните способности с цел ранното включване на адекватна терапия и кинезитерапия.

3. Препоръчваме провеждането на текуща/регулярна оценка два пъти годишно за проследяване на актуалното функционално състояние, ефекта от прилаганата терапия и прогноза на усложненията.

4. Препоръчваме ежедневно провеждане на индивидуално изготвената кинезитерапевтична програма съобразена с функционалното състояние и нуждите на пациента.

ПРИНОСИ

1. Описан е клиничният фенотип на прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, причинена от мутации в DMD-гена.
2. Създадена и апробирана е тестова батерия за изследване и проследяване на функционалните способности и качеството на живот при пациенти с ПМД тип Дюшен, под и над 16 год., съобразена с техните функционални дефицити и ограничения, вследствие моторната им слабост.
3. За първи път в България е осъществено комплексно изследване на корелации на функционалните нарушения на пациенти с ПМД тип Дюшен на базата на комбиниране на стандартизирани методики с цел изясняване на аспекти от функционалния статус.
4. Оценено е влиянието на дихателната слабост спрямо двигателните нарушения при пациенти с ПМД тип Дюшен.
5. Проследен и оценен е ефектът от кинезитерапията спрямо моторните функции при пациенти с ПМД тип Дюшен.
6. Проследен и оценен е ефектът от комбинацията на кинезитерапия, кортикостероидна терапия и етиопатогенетична терапия спрямо моторните функции при ПМД тип Дюшен пациенти.
7. Оценено е качеството на живот на пациентите с ПМД тип Дюшен.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Dimitrova T.** Monitoring of motor and respiratory functions in patients with and without corticosteroid treatment and kinesitherapy. Journal of IMAV, Vol. 28, Supplement 12 SEEC & IMAV, 2022, p.89-92. - на английски език.
2. **Димитрова Т.,** Търнев И., Караджова М., Ясин Ю. Кинезитерапевтични маркери за диагностика и прогноза на Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен. Сборник доклади от международна юбилейна конференция "Предизвикателства пред общественото здраве" в Университетско издателство "Неофит Рилски", гр. Благоевград, 2021, 120-130.
3. **Димитрова Т.,** Търнев И., Караджова М., Ясин Ю. Кинезитерапевтичен подход в лечението на ставните контрактури при Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен. Сборник доклади от международна юбилейна конференция "Предизвикателства пред общественото здраве" в Университетско издателство "Неофит Рилски", гр. Благоевград, 2021, 130-137.

**SOUTH-WEST UNIVERSITY "NEOFIT RILSKI"
"FACULTY OF PUBLIC HEALTH, HEALTHCARE AND SPORTS"**

DEPARTMENT OF "KINESITHERAPY"

Tanya Stoycheva Dimitrova

**MONITORING THE FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY**

ABSTRACT

**on dissertation work for awarding the educational
and scientific degree 'PhD'**

Professional field:

7.4. Public Health (Kinesitherapy)

Scientific supervisor

Prof. Dr. Ivaylo Tournev, MD, PhD, DSc.

Blagoevgrad,

2024

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

The defense of the dissertation will be held on 20.02.2024 at 13.00 in Hall 1412 of Campus № 1 of SWU “Neofit Rilski”. The following scientific jury:

1. Assoc. Prof. Mariya Petrova Gramatikova, PhD (review)
2. Prof. Dr. Teodora Kancheva Chamova, MD, PhD, DSci (review)
3. Prof. Evgeniya Borisova Dimitrova, PhD, DSc (opinion)
4. Assoc. Prof. Dr. Velina Nedelcheva Guerguelcheva, MD, PhD (opinion)
5. Assoc. Prof. Stamenka Slaveykova Mitova, PhD (opinion)

The materials on the defense are published on the website of the South-West University "Neofit Rilski", gr. Blagoevgrad.

Remarks: The table numbers in the abstract do not correspond to those in the thesis.

SOUTH-WEST UNIVERSITY "NEOFIT RILSKI"
"FACULTY OF PUBLIC HEALTH, HEALTH CARE AND SPORTS"

DEPARTMENT OF "KINESITHERAPY"

Tanya Stoycheva Dimitrova

MONITORING THE FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS
WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

ABSTRACT

on dissertation work for awarding the educational
and scientific degree 'PhD'

Professional field:

7.4. Public Health (Kinesitherapy)

Scientific supervisor

Prof. Dr. Ivaylo Tournev, MD, PhD, DSc

Blagoevgrad,
2024

Abbreviations

ADL	Activities of daily living
ALAT	Alanine aminotransferase
ALP	Alkaline Phosphatase
AR	Autosomal recessive
ASAT	Aspartate aminotransferase
CS	Corticosteroid therapy
CPK	Creatine phosphokinase
Del	Deletion
DMD	Duchenne muscular dystrophy
DMD gene	Dystrophin gene
DMDSAT	Duchenne Muscular Dystrophy Functional Ability Self-Assessment Tool
DNA	Deoxyribonucleic acid
ECG	Echocardiography
EMG	Electromyography
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
FVC	Forced Vital Capacity
GT	Gene therapy
HHD	Hand Held Dynamometry
KT	Kinesitherapy
LDH	Lactate dehydrogenase
MMT	Manual Muscle Testing
NMD	Neuromuscular diseases
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
PFT	Pulmonary function test
PUL	Performance of the Upper Limb
RNA	Ribonucleic acids
ROM	Range of Motion
6MWT	6 Minute Walk Test
QoL	Quality of Life

INTRODUCTION

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is one of the most common inherited neuromuscular diseases due to a genetic defect (mutation) in the dystrophin gene, localized in the short arm of the X chromosome, encoding a protein-dystrophin from the scroll of the muscle cell. The lack of dystrophin in muscle leads to the development of the clinical manifestation of the disease-slowly progressive muscle weakness to severe disability, cardiomyopathy, and respiratory failure, which are the most common causes of lethality. Muscles become more fragile and vulnerable than their normal state, and the occurrence of hypertrophy and fibrosis contribute to the development of contractures and deformities, leading to impaired and loss of independent gait, and difficulties in performing activities of daily living (ADL).

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

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

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

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

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

HYPOTHESIS

The application of systemic kinesitherapy as part of modern complex symptomatic therapy and its combination with innovative therapies (approved or in clinical trials) will lead to slowing the progression of the disease, prolonging the period of independent gait, delaying secondary complications and maintaining the functional status and quality of life of patients with DMD.

AIM, OBJECTIVES, OBJECT AND SUBJECT OF THE STUDY

The aim of the study: to investigate and follow up on the impact of complex treatment, with emphasis on kinesitherapy, quality of life, motor function deficits in patients with Duchenne muscular dystrophy

Research objectives:

1. Study and summarize research in the field;
2. Recruitment of a cohort of patients with a genetically verified diagnosis of DMD;
3. Development of specific methods to assess the functional status and QoL of patients with DMD;
4. Determination and comparison of the degree of motor impairment in patients with different degrees of limitation of independent gait and undergoing different therapies.
5. Examine the impact of age and disease stage on the severity of motor function impairment to clarify their correlations;
6. To analyze the determinants of respiratory impairment, limitations in the ability to walk independently and the severity of muscle involvement in patients with DMD.
7. Determine the degree and severity of motor impairment in patients with varying degrees of independent gait restriction concerning, changes in timed functional tests and quantitative assessments from MMT and Dynamometry;
8. Analyzing the degree of involvement and functional assessment of the upper extremities in patients with different ambulatory statuses;
9. Preparation of a kinesitherapy program (for systematic rehabilitation at home).
10. Follow-up and analysis of QoL assessment in patients with DMD.

The object of the study is prospective, longitudinal study examining functional status and quality of life in Duchenne muscular dystrophy patients.

The subject of the study is the development of an algorithm for the assessment of functional status and quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy, using specialized methods and scales to assess and monitor the course of the disease and the effect of the therapies applied.

Organization of the study

The study took place in the Clinic of Nervous Diseases of the University Hospital "Alexandrovska", Sofia. The study was conducted in the period from January 2018 - July 2023. The study recruited 40 genetically verified DMD patients aged between 4-50 years. The recruits underwent five serial assessments over 2 years, including functional assessment tests, longitudinal follow-up of the natural course of the disease, the effect of the ongoing therapy and quality of life.

Serial assessments including functional status examinations to monitor the effect of therapy and QoL are conducted every six months for two years.

Study group

A total of 40 patients with a genetically verified diagnosis of Duchenne muscular dystrophy aged between 4 - 50 years participated in this thesis. They were divided in six groups according to the therapy administered and their walking ability (**Table 1**).

Table 1. Characteristics of the study group

Types of groups	Groups	Total number of participants	Men	Women
Groups according to the applied therapy	1. Kinesitherapy	15	12	3
	2. Kinesitherapy and corticosteroid therapy	14	14	-
	3. Kinesitherapy, corticosteroid and gene therapy	9	9	-
	4. group Kinesitherapy and Gene Therapy *	2	2	-
	TOTAL	40	37	3
Groups according to walking ability	5. Walking up to 350m.	18	16	2
	6. Walking over 350m.	22	21	1
	TOTAL	40	37	3

We used the following inclusion and exclusion criteria for patient selection:

Inclusion criteria:

- Patients with a genetically verified diagnosis of DMD;
- Age of patients over 4 years;

Exclusion criteria:

- Unverified genetic patients;
- Other muscular dystrophies and myopathies;
- Cognitive or behavioral problems associated with the inability to perform the functional tests;
- Patients refusing or unable to complete the study.

Characteristics of the study contingent

The study included 40 patients with DMD, 37 (92.5%) males and 3 (7.5%) females with a mean age of 10.27 ± 7.41 years. The first symptoms occurred at an average age 42.59 ± 31.12 months, ranging from 1.5 and 180.

DMD is disorder mainly affecting boys. Two of the patients are in a consanguineous relationship – twin brothers. The three females included in the study are manifest carriers, and in one of them, aged 9 years, the only symptom was myalgia. The other two female - a girl aged 8 years with severe muscle weakness, loss of independent gait, and severe contractures, and a woman aged 50 years with symptoms of slowly progressive muscle weakness manifested by fatigue and difficulty in standing from squatting.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS OF SCIENTIFIC RESEARCH

In accordance with the aim and objectives of the present study, the following toolkit (see Table 2) was used for early and accurate functional assessment, enabling the evaluation of functional status, selection of therapeutic strategy and monitoring of the effect of the administered therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy:

Table 2. Methods and tests used for the study

Methods and tests for research	measurement	Indicator
History data		Characteristics of the contingent
Pulmonary functional test	%	FVC, FVC1
6 minute walk test	metres	Walking ability, muscle weakness, and cardiorespiratory response
4-stairTest	seconds	Ability to ascend and descend 4 standard steps
North Star Ambulatory Assessment scale - Raising from floor (RFF) - 10 metres run/walk	17-point, three-grade scale; seconds	assessing the severity of muscle involvement in walking patients with DMD
Performance of Upper Limb Module	scale with 22 elements	general functional assessment of the upper limb
Manual dynamometry	kg	Assessment of muscle functiondetermines the degree of muscle strength
Manual muscle testing	6 degree scale	Assessment of muscle function, determining the degree of muscle weakness
Goniometry	Angular degrees	Range of motion
DMDSAT questionnaire		Subjective assessment of quality of life

1. **Detailed anamnesis**, including family history.
2. **Pulmonary function test (Spirometry)** - to assess lung function. An important clinical marker allowing assessment of respiratory muscle status in ambulatory and non-ambulatory patients with DMD. Forced Vital Capacity (FVC) and Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) calculated as % are used for clinical functional assessment. The study of patients up to 18 years of age (n=38) was performed in the Clinic of Pediatrics, and those over

18 years of age (n=2) in the Clinic of Internal Medicine of the University Hospital "Alexandrovska" with MasterScen spirometer.

3. **6-Minute walk test (6MWT)** - an objective assessment of functional motor ability measuring the distance walked in metres by a patient in a brisk walk over six minutes. It is a predictor of early disability, loss of ambulation and cardiorespiratory response. We studied 35 ambulatory patients (with preserved independent gait >10 metres) over 4 years of age and ability to follow instructions given to them.

4. **4-stairs climb/descent test.** A standardized test for functional assessment of lower limb motor function and a reliable marker for assessing disease progression. The test, is an assessment of the short-term changing peak activity, stair climbing/descending, and the compensatory movements that boys with DMD perform to accomplish the task. It reports the speed in seconds and performance of the set activity on a six-grade scale, depending on the climbing/descending technique and the degree of upper limb use.

We studied 32 ambulatory (with preserved independent gait over 10 metres) patients able to climb/descend 4 standard stairs using a standardized staircase device with four 15-cm (6") step heights and a handrail with adjustable height on both sides.

5. **Manual muscle testing (MMT).** A method of assessing muscle function, determining the degree of muscle weakness, which assesses whether the strength of the muscles being tested is normal or morbidly reduced and, if reduced, to what extent. In the patients we studied, we used the overuse and snap test as a way of exerting manual resistance - appropriate in small ROM or in the presence of joint contractures. The muscle groups tested with MMT are described in the thesis in all 40 (walking and non-walking) patients:

- abduction in the right and left shoulder joint;
- flexion in the right and left elbow joint;
- extension in the right and left elbow joint;
- abduction in the right and left hip joint;
- extension in the right and left knee joint;
- flexion in the right and left knee joint.

6. **Quantitative myometry/Hand Held Dynamometry** to test the force of isometric contraction of the tested muscles against significant non-repetitive manual resistance, at a standard and constant starting position. Suitable for testing joints with limited and painful ROM. The assessment of the force developed by the muscles during isometric contraction is measured in kilograms using a specialized device, the *MicroFet2* dynamometer. All patients (n=40) underwent three consecutive tests from which the best score for each muscle group was selected in the following muscle groups:

- abduction in the right and left shoulder joint;
- flexion in the right and left elbow joint;
- extension in the right and left elbow joint;
- abduction in the right and left hip joint;
- flexion in the right and left knee joint;
- extension in right and left knee joint.

7. **Goniometry** is an elementary and easily applicable method for measuring the range of motion in joints (ROM). **SFTR** methodology /"neutral-zero method"/ is a standard methodology providing the most reliable and accurate reading of the functional indicator of

the ROM, allows for serial evaluation and comparability of results at different stages of examination, treatment and kinesitherapy in disabilities affecting the musculoskeletal system. A standard goniometer was used to measure the range of motion in dorsal flexion of the right and left ankle joints in all 40 patients.

8. The **North star ambulatory assessment scale (NSAA)** - Scale for assessing the severity of muscle involvement in patients with dystrophinopathies. A specially developed functional scale for assessing motor abilities, monitoring disease progression and the effects of administered treatment in outpatients with DMD. The scale includes 17 test activities. It takes into account the absence or presence of recognizable compensations for achieving a DMD-specific functional goal classified and rated on a 3-point scale from 0 - 2. Maximum score - 34.

In this study are investigated in detail the two subscales (timed tests) -Rise from the floor (equivalent to the Gowers maneuver) and 10m run/walk. The study included 35 ambulatory (with preserved gait over 10m at first assessment) patients from all groups, following the instructions for a specific sequence of test activities.

9. **Performance of Upper Limb module (PUL)** for general functional assessment, characterizing the severity and progression of the disease by tracking progressive stereotypic loss or detecting a possible effect of treatment on upper limb function, in both groups of patients - ambulatory boys and non-ambulatory, and adults with DMD.

The PUL is a 22-item scale with an input item to define the initial functional level (based on the Brooke upper extremity scale) and 21 items divided into levels: proximal level or shoulder, mid-level or elbow, and distal level, wrist and fingers. Scoring: in the subsections of the test dealing with level testing, scores vary on a scale between 0-1 and 0-6 according to the efficiency of the activity/movement performed. Maximum overall score 74pts.

All 40 ambulatory and non-ambulatory patients from all groups were tested.

10. **DMD Functional Ability Self-Assessment Tool and Quality of Life Questionnaire (DMDSAT)** with patient-reported scores. The questionnaire includes 8 questions divided into four sections describing the level of activity in terms of hand function, mobility, transfers and need for artificial pulmonary ventilation. The activities are ordered by difficulty.

METHODOLOGY OF KINESITHERAPY IN PATIENTS WITH DMD

Purpose of kinesitherapy:

Slowing disease progression and maintaining optimal functional status and QoL.

Tasks of kinesitherapy:

- To slow the development of muscle weakness;
- To reduce muscle imbalances by selectively targeting individual muscle groups;
- To optimally maintain muscle elasticity;
- To prevent and delay the development of joint contractures and spinal deformities;
- To support motor activity and maintain motor independence;

- To maintain the strength and endurance of the respiratory muscles, trunk muscles, upper and lower limbs;
- Prevention of respiratory complications.
- Educating patients and parents/caregivers to perform exercises at home.

Means of kinesitherapy

Analytically selected physical exercises tailored to the individual needs and functional status of the patient:

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

Methodological guidelines

It is recommended to start kinesitherapy soon after the DMD diagnosis and at all stages of the disease. The progressive course of the disease requires individualised kinesitherapy management. Knowledge of the disease and the stages of manifestation of specific clinical symptoms determine the choice and combination of kinesitherapy interventions. Disease duration, the degree of muscle weakness and the presence of motor deficits are essential consideration for kinesitherapy. The design of individualised kinesitherapy program tailored to the needs and motor abilities of patients is based on the assessment of the patient's functional status.

The kinesitherapy programme includes active and general strengthening exercises with a pronounced effect on the upper and lower limbs' respiratory, proximal and axial muscles. The workload is submaximal, with no allowance for fatigue. The exercises are performed from different starting positions depending on the degree of muscle weakness. The kinesitherapy programme follows the principle of distraction, to avoid fatigue and overloading of the same muscle group. It should be performed systematically, preferably 4-6 times a week. Maintaining optimal muscle elasticity, good ROM in the affected joints, preserving the strength of the respiratory and skeletal muscles are the main focuses of the kinesitherapy program. The onset of rapid fatigue and the risk of overload, necessitate a submaximal intensity of the kinesitherapy program. The duration of the treatment is about 30 - 40 minutes. To preserve the effect of the exercises, in addition, routine stretching at home and the use of night orthoses are recommended. The kinesitherapy programme developed allows for application at home with the active participation of the family.

Exercises from the kinesitherapy regimen were demonstrated to our study participants and their caregivers.

Exercise selection and recommendations

The kinesitherapy program includes a combination of general and special exercises performed from a different starting position.

The choice of the appropriate starting position for the different exercises is based on the degree of muscle weakness and the limitations in the passive or active range of motion. The frequency and intensity of kinesitherapy exercises depend on the patient's activity and tolerance to the therapy.

Range of motion exercises

- Kinesitherapy program starts with passive exercises. With appropriate amplitude and in the physiological axes, without causing pain sensation. Gradually increase the volume of movement while increasing the elasticity of the tendino-muscular structures.
- Isometric exercises with low intensity and resistance to establish muscle control, and improve kinesthetic perception.

Exercises to maintain muscle strength

- Active anti-gravity exercises and eliminated gravity in the maximum possible ROM, initially targeting the axial and proximal musculature. For musculature with insufficient strength to overcome gravity, it is recommended that the exercises be performed as active-assisted (Figure 1).



Figure 1. Exercises to maintain muscle strength

- Resistance exercises with submaximal load. The segment's own weight can be used as initial resistance. Increasing the resistance should be done gradually, adequate to the degree of muscle strength. Exercises with and on devices. The use of resistance bands and small appliances is recommended. The use of free weights is considered inappropriate, as their use increases the risk of fatigue and traumatism.

Balance and correct body posture exercises (Figure 2).

The rate and severity of involvement of different muscle groups leads to the development of muscle imbalances, compensatory mechanisms and postural changes.

- Active balance, asymmetrical open and closed kinetic chain exercises.

- Game exercises of sitting and standing with throwing and catching a ball, with one or two hands.
- Exercises to train standing and gait. When the ability for independent standing and gait is preserved - different types of walking, with and without support. Active or isometric exercises for back and abdominal muscles, pelvic and shoulder girdle.



Figure 2. Exercises for balance and correct body posture

Sports or elements of the sport

- Aerobic exercises improving psycho-emotional tone: swimming or playing in the water (in all stages of the disease); cycling (alone or assisted) and arm ergometry; walks in the park.

To achieve the goal of kinesitherapy, accurate, analytical selection of tools is of utmost importance. The combination of kinesitherapeutic agents applied must be carefully refined at each stage of the disease. The progressive course of the disease, the manifestation of various clinical symptoms and secondary complications make it difficult to design a kinesitherapy programme suitable for all patients. Patients' age, available motor resources, tolerance and motivation are factors that determine the selection of physical exercises. Assessment of functional status helps to understand the disease and select the most effective exercises for the individual patient.

Stretching

Characteristic of DMD, progressive muscle weakness involving the axial and initially proximal musculature of the pelvic girdle and lower limbs affects the musculature in the joint region with varying speed and severity. As a result, compensatory changes in posture and gait develop, creating a prerequisite for the development of contractures.

Methodological recommendations and kinesitherapy interventions aimed at preventing and slowing the development of contractures and limiting the range of motion in the joints include routine stretching.

Three different types of stretching are recommended for boys with DMD - passive, active-assisted, and self-performed stretching.

Passive stretching is an essential element of the kinesitherapy program for patients with DMD at any stage of the disease. In it, the patient does not actively participate in the stretching process. Passive stretching is performed by a kinesitherapist, or by a parent/carer after prior training.

It is recommended at least 4-6 times a week, routinely on the ankle, knee and hip joints in the ambulatory and non-ambulatory stages of the disease. The priority of stretching a joint and the intensity of stretching depend on the functional assessment - the presence of a tight muscle group with limited elasticity, limited range of motion in a joint and asymmetric positioning. Stretching is performed by holding the stretch for 30 to 60 seconds and then relaxing for approximately the same amount of time. Repeat three times for each joint and side.

Actively assisted stretching. This type of stretching is performed by a kinesiologist or parent, with the patient assisting the stretch by performing a specific muscle contraction. In active assisted stretching, the tight muscles are stretched and the opposite muscle group is worked actively. It is a highly recommended type of stretching for the ankle joint.

Self-performed stretching. This type of stretching is most effective for the ankle, knee and hip joints in patients with preserved independent gait. Performing this stretching requires prior training of the patients themselves.

Rules and methodology for stretching:

- Placing the patient and limb/joint in the appropriate starting position;
- To stabilize the joint and isolate the movement;
- Apply only submaximal stretching;
- Avoid overstretching the joint;
- To hold as long as possible in an extreme position;
- Do not induce a sensation of pain;
- Do not perform against resistance.

Frequency and duration:

In ambulant and non-ambulant patients, routine stretching (passive and independent) of muscles and joints at increased risk of tightness is recommended no less than 4 - 6 times per week.

Stretching of fixed contractures is not recommended in non-ambulatory patients.

We recommend the inclusion of various positioning devices - platforms or verticalizing frames, in the child's daily regimen, which have had a good effect on the muscles, provide a constant and prolonged stretching of the ankle, knee and hip joints, support standing and proper posture, and slow the development of pelvic asymmetry.

Another recommended method providing prolonged stretching of the hips and knees is positional therapy - lying down with a pillow under the abdomen and chest and cushions on either side of the pelvis for proper positioning.

1. **Achilles tendon stretching, mm. soleus and gastrocnemius** (Figure 3).

- In the ambulatory stages of the disease, this stretching can be performed as active stretching, active-assisted stretching and, to prolong the elongating effect through the night, as passive stretching using orthotics.
- It is started soon after diagnosis. It is performed at all stages of the disease, except in the late non-ambulatory stage, when contractures are fixed.



Figure 3. Achilles tendon stretching

2. Active stretching of the **Achilles tendon, mm. soleus and gastrocnemius.**
3. Stretching of the **ischio-crural musculature and knee joint** (Figure 4).



Figure 4. Stretching of the ischiocrural musculature

4. Stretching of the **femoral flexors** (Figure 5).



Figure 5. Stretching of femoral flexors

5. Stretching **the femoral flexors and ilio-tibial ligament** (Figure 6).



Figure 6. Stretching of femoral flexors and iliotibial ligament

As the disease progresses, soon after the loss of independent gait and standing, the rate of muscle weakness progresses and engages the musculature of the upper extremities. Gradually, contractures of the long flexors of the fingers and wrists, elbow joints, and

pronators of the forearm occur. Stretching for the upper extremities is added to the kinesiotherapy interventions (Figure 7):

6. Stretching of the **elbow joint** flexors.
7. Stretching of pronators, flexors of the **elbow and wrist joints**.
8. Stretching of the **elbow and wrist joints and fingers**.



Figure 7. Stretching of the elbow, wrist, and finger joints

Breathing exercises

Respiratory gymnastics is an important part of the kinesiotherapy program of patients with DMD. Particularly effective when performed routinely. Breathing exercises can be performed as part of the kinesiotherapy programme or independently. It is recommended to start in the early stages of the disease. In the advanced stages of the disease with recurrent respiratory infections, breathing exercises help in faster recovery. Respiratory gymnastics includes both directed and undirected breathing exercises that are performed from different positions, combined with positional therapy and postural drainage (Figure 8).

- **Exercises supporting the strength of the expiratory muscles.**
- **Exercises aiding expiration and coughing.**
- **Exercises to improve the strength of the inspiratory muscles.**
- **Exercise to increase tidal volume and inspiratory musculature with the accumulation of air.**
- **Exercises to improve the strength of the expiratory musculature with resistance.**
- **Breathing exercises with manual unblocking of the diaphragm.**



Figure 8. Breathing exercises

RESULTS AND DISCUSSION

1. Clinical characteristics of the study population

1.1. Gender distribution

Among the 40 DMD patients recruited, 37 (92.5%) were male and 3 (7.5%) were female (Figure 9). The mean age of the participants was 10.27 ± 7.41 years, and the onset of the first symptom occurred at an average age of 42.59 ± 31.12 months, ranging from 1.5 and 180.

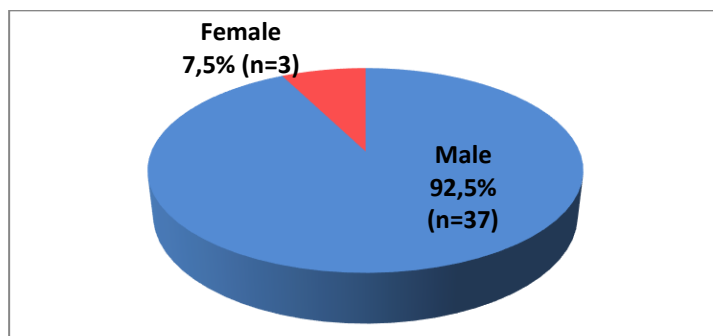


Figure 9. Distribution of patients with DMD by gender

1.2. Genotype distribution of patients.

Of the 40 patients with DMD, 28 (70%) had deletions, 10 (25%) had point mutations, and 2 (5%) had duplications in exons 2 and 7-39 of the dystrophin gene (Figure 10), all of which disrupted the reading frame. The extent of deletions in patients with dystrophinopathies varied across the dystrophin gene. Among the 28 patients with deletion mutations, 20 (71.4%) were in the distal part of the gene, while 8 (28.6%) were in the proximal part (Figure 11). All three women studied had the deletion mutation.

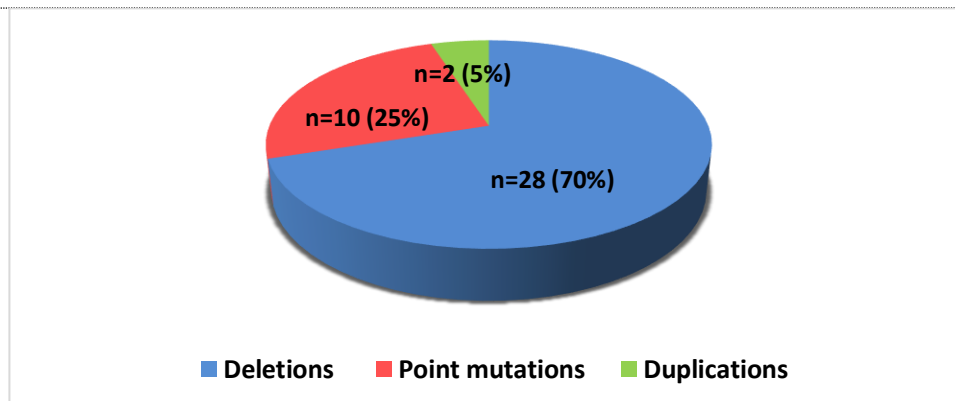


Figure 10. Genotype distribution of patients.

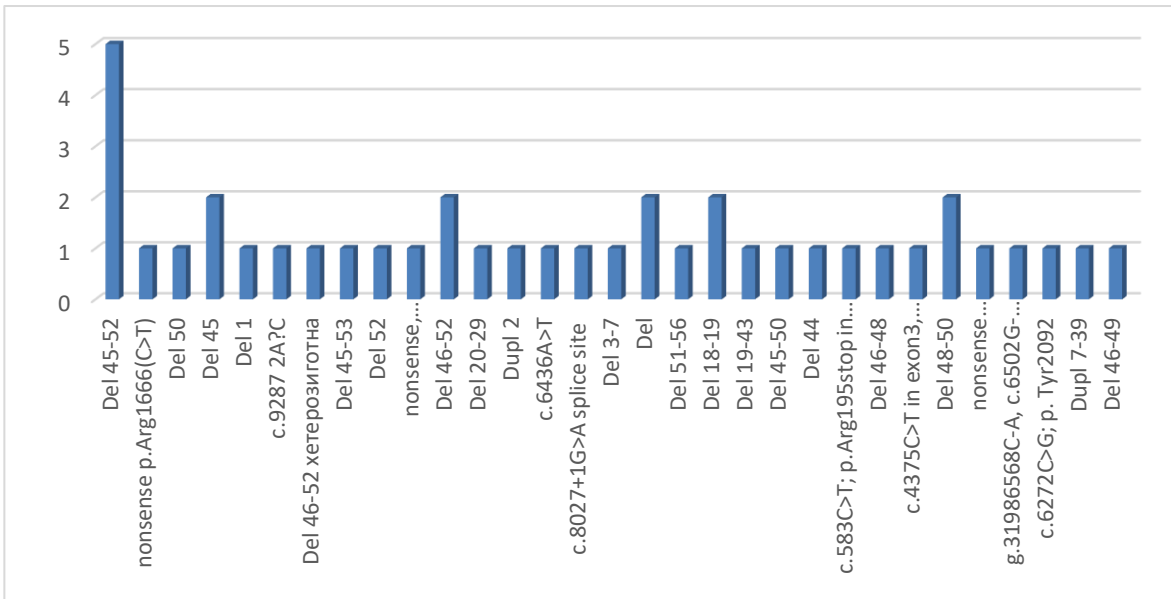


Figure 11. Individual genotype distribution.

1.3. The age distribution of patients with DMD.

➤ The distribution of patients by age at symptom onset presented in Figure 12 shows that:

- Males had the highest number (n=15) in the age groups to 24 months, followed by 24.01-48 months with n=14, and the lowest (n=3) were over 72 months; There were no female patients in the age range 48.01 -72 months and the other three groups had one female representative each.

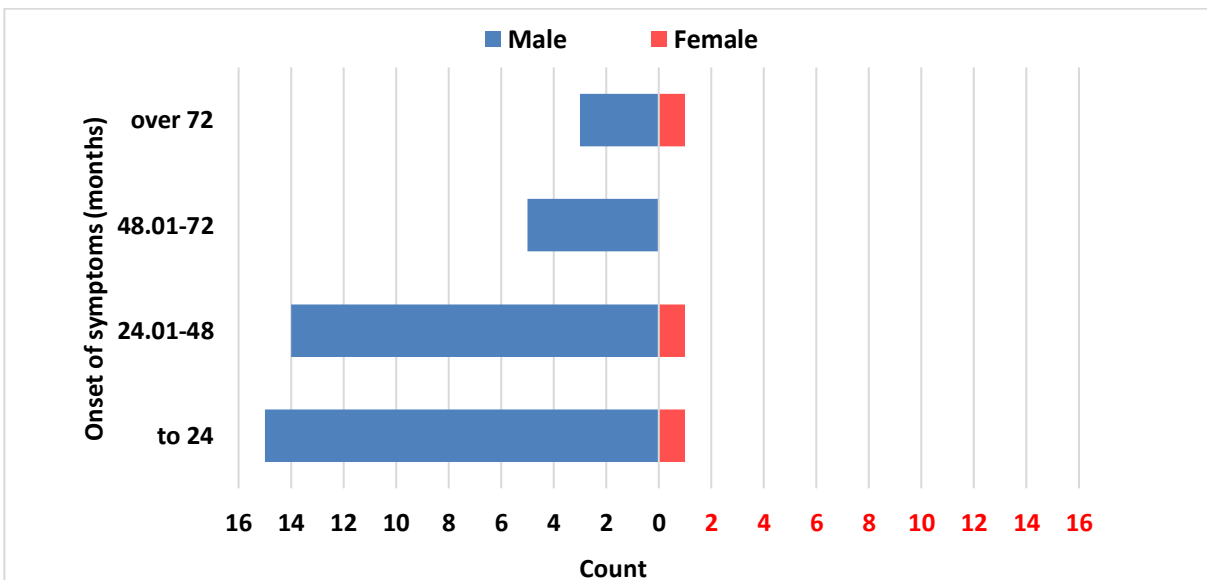


Figure 12. Distribution of patients by sex and age at symptom onset.

An analysis the anamnestic data and diagnostic circumstances for the 40 patients revealed the most common initial symptoms of progressive muscle weakness, typically involving more than two manifestations (Table 3).

Table 3. Distribution of patients studied according to initial symptom in number and percentage (n=40).

Initial symptom	Patients studied	
	N	%
Difficulty standing from a squatting position	28	70 %
Difficulty climbing stairs	20	50 %
Difficulty in running	6	15 %
Clumsy gait	7	17,5 %
Pain in the muscles of the shins	4	10 %
Fatigue	5	12,5 %

➤ Figure 13 shows that **in terms of age at first visit:**

- The highest number (20) of males were in the 5-9.99 age group, followed by 10-14.99 years with 13, and the lowest (1 each) were in the <5 and 20+ age groups;
- Females with the highest numbers (n=2) were in the 5-9.99 age groups, followed (n=1) by the 20+ year group. The fewest (0 each) were from the < 5, 10-14.99 and 15-19.99 age groups.

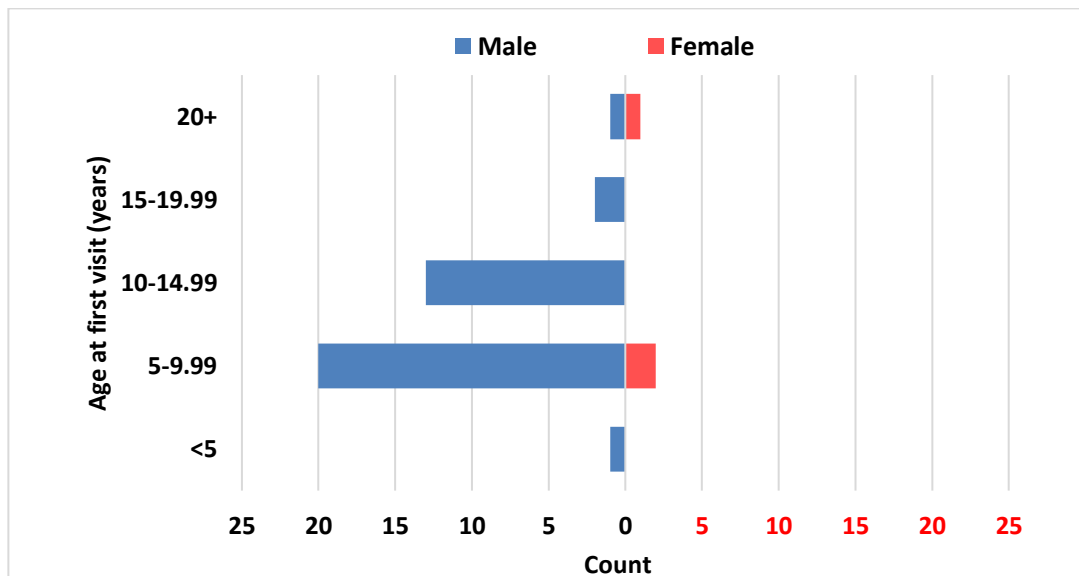


Figure 13. Distribution of participants by sex and age at first visit in years

➤ The results in Figure 14 show that in terms of **the age of disease at first visit:**

- The highest number (15) of males were in the 4.1-8 years group, followed by 8.1-12 years with 10, and the lowest (3) were over 12 years;
- Females with the highest number (2) were in the 4.1-8 age group, followed by over 12 with 1. The fewest (0 each) were from age groups 4 and under and 8.1-12.

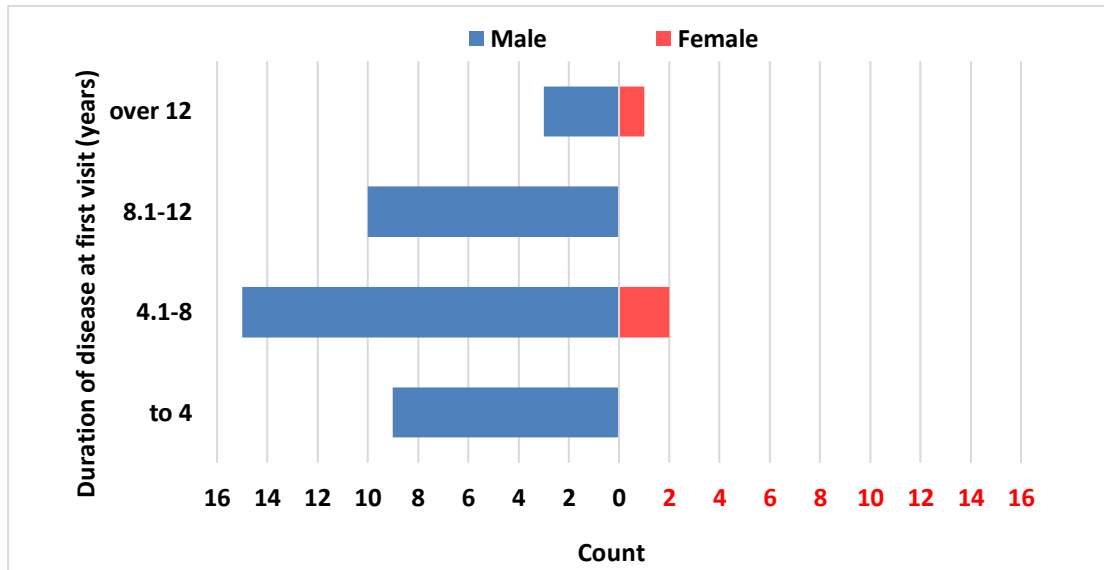


Figure 14. Distribution of study participants by sex and age at first visit in years

1.4 Group distribution of patients with DMD

The study participants were categorized into four groups based on the type of therapy administered (Figure 15) and into two groups based on their degree of mobility (Figure 16):

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

Because **group 4 had no statistical representativeness it did not participate in analyses** related to the type of therapy administered.

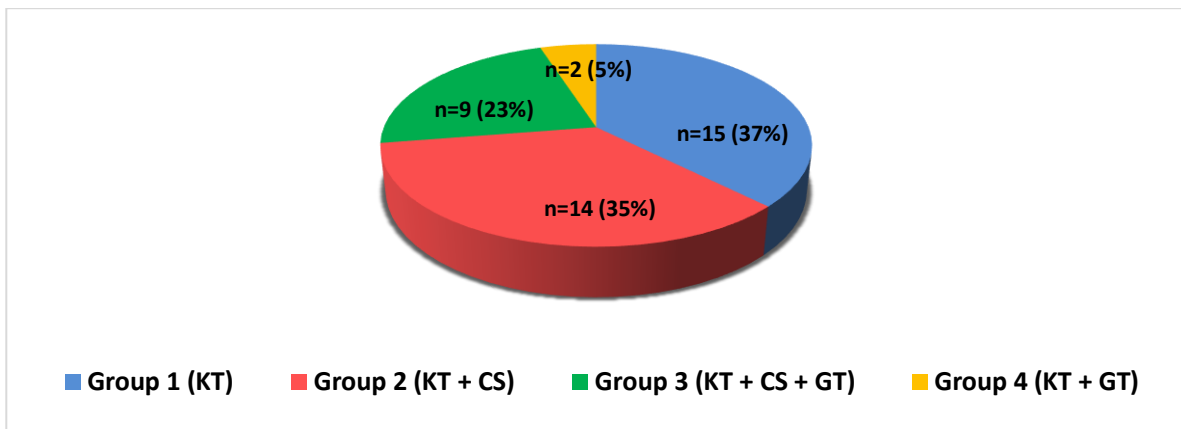


Figure 15. Frequency distribution of the study population by type of therapy administered

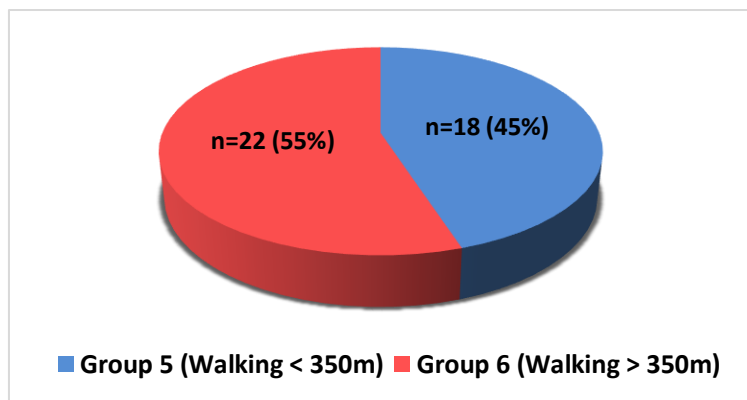


Figure 16. Distribution of study participants by mobility

Table 4. Comparative analysis of treatment groups by age at first symptom, age at first visit and age of disease at first visit

Indicator	Group	n	\bar{X}	SD	P		
					1 - 2	1 - 3	2 - 3
Age at first symptom (months)	1	15	52,90 ^a	43,92	0,217	0,776	0,343
	2	14	32,29 ^a	18,17			
	3	9	40,00 ^a	17,40			
Age at first visit (years)	1	15	12,21 ^a	11,21	0,477	0,108	0,321
	2	14	9,53 ^a	4,35			
	3	9	11,13 ^a	2,23			
Disease duration at first visit (years)	1	15	7,80 ^a	8,29	0,847	0,065	0,370
	2	14	6,84 ^a	4,79			
	3	9	8,16 ^a	1,85			

* Identical letters on the verticals mean no significant difference, different letters - the presence of significant difference (p<0.05)

Table 5. Comparative analysis of treatment groups by gender

Gender	Frequency	Therapeutic groups			P
		1	2	3	
Men	n	12	14	9	0,107
	%	80,0	100,0	100,0	
Women	n	3	0	0	
	%	20,0	0,0	0,0	

Tables 4 and 5 show that:

- Patients in the treatment groups were statistically matched for age at first symptom, age at first visit, and age of illness at first visit, as well as for sex;

The comparative analysis of the groups according to the degree of mobility showed that (Table 6):

Table 6. Statistical characteristics of study participants mobility: walkers up to 350m and walkers over 350m.

Indicator	Walking up to 350 m.		Walking over 350 m.		P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Age at first symptom (months)	47,53	41,32	37,52	19,31	0,626
Age at first visit (years)	13,24	10,16	8,60	2,97	0,032
Disease duration at first visit (years)	9,28	7,69	5,49	3,28	0,065
	n	%	n	%	
Gender					0,579
Men	16	88,9	21	95,5	
Women	2	11,1	1	4,5	

- Patients in these groups were statistically matched for age at first symptom, age at first visit, and gender;
- The only significant difference was concerning age at the first visit, the mean of which was significantly higher in group 5 patients;

1.5 Discussion

DMD, an X-linked recessive disorder, predominantly affects males, as seen in this study, where 37 (92.5%) of the 40 participants were male and 3 (7.5%) were female (Figure 9). Females are typically asymptomatic carriers or, although rare cases may present with mild clinical symptoms. Among the three symptomatic females in the study: one was a girl with mild symptoms, including hamstring muscle pain; another was a girl with severe muscle weakness, joint contractures, and loss of independent gait before the age of 10 years; and the third was a 50-year-old woman with muscle weakness and myopathic gait.

Our contingent corroborates the research data on gender distribution of DMD (Emery AE., 2002). It makes an impression that one of the girls had severe clinical symptomatology uncharacteristic for her age and sex, but this is explained by the results of the genetic study (the mutation is a deletion Del 46-52, heterozygous carrier) (Yoshioka M et al., 1986; Tournev et al., 2012; Giliberto F et al., 2014).

Regarding the genotypic distribution of patients, our results confirm the 70% deletion prevalence described in the literature (Nishino et al., 2002; Emery AE, 2002; Bladen CL, 2015; Zhao W, 2021, Han X, 2022) (Figure 10). This is also true for the location of the predominant mutations in the distal part of the gene, between exons 45-55 of the DMD gene (Todorova A., 2008; Bladen CL et al., 2015; Nakamura A et al., 2017) (Figure 14). The anamnestic findings of the initial symptoms describing the initial manifestations of proximal muscle weakness are consistent with those described by several authors (Li QX et al., 2012, Liang WC et al., 2018; Angulski A et al., 2023). The most commonly reported of the primary symptoms in our study patients was difficulty in standing from a squatting position (n28=70% of patients), followed by difficulty in climbing stairs (n20=50%) and clumsy gait (n7=17.5%) (Darras et al., 2015)(Table 3).

Analysis in terms of the **age of the first symptom** shows that our data are in line with worldwide (*Bushby KM, 1999; Zalaudek I et al., 1999; Darras BT et al., 2022*). Overall, in 40% (15 males and 1 female) of the subjects (n=40) the age of the first symptom was in the age group up to 24 months, from 24.01-48 months in 37.5% (14 males and 1 female), in the remaining 12.5% (5 males) from 48.01-72 months and in 10% (3 males and 1 female) above 48.01 months (Figure 12). The age at the first visit of most of the participants in our study to the Clinic of Nervous Diseases, University Hospital "Alexandrovska" was higher than average. 55% (20 males and 2 females) of the patients were in the age range of 5-9.99 years, the remaining 32.5% (13 males) were between 10-14.99 years and only one patient was less than 5 years old at first visit (Figure 13).

The same is evident from the **duration of disease at the first visit**, which is greater than usual. A study by D'Amico, (2017) reported a mean age of 41 months at diagnosis for patients with DMD (*D'Amico et al., 2017*). Only nine (22.5%) of the patients in the study presented within 4 years of onset. Approximately the same number of patients, 10 (25%), were delayed from 8.1-12 years and thus fell into the late ambulatory phase of the disease course, which we believe results in delayed incorporation of adequate therapy and rehabilitation (Figure 14).

The group allocation of the patients was done to monitor the effect of the most appropriate therapy for the specific case and the possibility of including them in an appropriate etiopathogenetic treatment (RNA therapy for nmDMD and exon-skipping). On a functional basis, we divided the cohort into groups walking up to and beyond 350 m because this distance has been accepted as a predictor of near disability (*McDonald CM et al., 2010; McDonald CM et al., 2013*) (Figures 15 and 16). It is common in clinical trials to compare ambulatory and infrequently non-ambulatory patients, whereas we decided to separate patients according to their functional capacity because of the different prognosis. Thus, a detailed analysis of the parameters age at first symptom, age at first visit, and disease duration in the therapeutic and functional (according to walking ability) groups of patients showed that the age at first symptom was consistent with data in the literature. In groups 2, 3, and 6 this indicator was reported between 32,29-40,00 months, and in groups 1 and 5 it was in the age range between 47,53 - 52,90 months, which is presymptomatic or early ambulatory stage of the disease development. The observed significantly higher difference concerning age at the first visit in patients walking up to 350m gives us reason to believe that insufficient awareness of the disease and failure to recognize the first symptoms among parents and medical professionals may lead to late diagnosis and therapy (Tables 4 - 6).

2. Longitudinal monitoring of patients' functional indicators. Comparison of indicators in groups:

According to therapy:

Group 1. Kinesitherapy;

Group 2. Kinesitherapy and Corticosteroid therapy;

Group 3. Kinesitherapy, Corticosteroids and Gene Therapy.

According to functional abilities:

Group 5. Walking up to 350 metres;

Group 6. Walking over 350 metres.

2.1. Dynamics and comparative analysis of respiratory parametres - FVC% and FEV1% and motor parametres - NSAA (score) and 6MWT (metres) by groups.

Table 7. Comparative analysis of Forced Vital Capacity %, Forced Expiratory Volume %, North Star Ambulatory Assessment (score), and distance walked in 6 minutes (metres).

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Forced vital capacity (%)	Total		88,78 ^a	17,23	90,84 ^a	16,52	89,37 ^a	17,39	88,22 ^a	19,43	85,52 ^a	20,61
	1		77,25 ^a	13,59	79,76 ^a	17,19	78,67 ^a	19,26	76,62 ^a	21,93	74,41 ^a	22,92
	2		94,20 ^a	10,79	94,82 ^a	9,68	92,60 ^a	11,57	91,69 ^a	13,89	87,26 ^a	17,74
	3		99,66 ^a	19,51	102,68 ^a	11,76	101,08 ^a	10,41	100,75 ^a	10,16	98,71 ^a	9,07
	5		81,72 ^{ad}	18,95	84,61 ^{ad}	20,16	81,69 ^a	20,59	79,72 ^{bd}	23,26	76,16 ^c	22,33
	6		94,35 ^a	13,81	95,76 ^a	11,25	95,42 ^a	11,69	94,93 ^a	12,79	92,91 ^a	16,14
	P		0,005		0,047		0,011		0,015		0,003	
Forced expiratory Volume (%)	Total		96,57 ^{ac}	18,42	98,26 ^a	19,03	97,85 ^a	18,65	96,59 ^a	20,84	92,67 ^{bc}	23,35
	1		88,70 ^{ad}	16,90	90,39 ^{acd}	18,85	88,95 ^a	20,81	85,82 ^{bde}	22,90	81,98 ^{ce}	25,51
	2		100,55 ^a	20,24	103,22 ^a	17,40	102,39 ^a	11,81	103,95 ^a	14,82	97,52 ^a	22,29
	3		102,35 ^a	16,32	103,02 ^a	19,30	104,44 ^a	17,62	102,62 ^a	17,72	100,61 ^a	14,88
	5		92,25 ^{ac}	21,04	93,83 ^a	21,24	91,71 ^{ac}	22,05	89,04 ^{bc}	24,57	82,19 ^d	24,85
	6		99,99 ^a	15,80	101,76 ^a	16,86	102,70 ^a	14,26	102,55 ^a	15,54	100,94 ^a	18,84
	P		0,046		0,139		0,040		0,041		0,004	
North Star Ambulatory Assessment	Total		17,95 ^a	10,14	17,90 ^a	10,58	16,46 ^b	10,74	14,77 ^c	11,10	12,67 ^d	12,14
	1		14,20 ^a	10,95	13,67 ^b	10,85	12,00 ^c	11,05	10,87 ^d	11,19	8,40 ^e	11,79
	2		17,77 ^{aefg}	9,25	18,85 ^a	10,95	17,69 ^{bc}	10,88	15,15 ^{cf}	11,67	12,23 ^{dg}	12,80
	3		21,78 ^a	8,39	21,33 ^{ac}	8,44	19,44 ^{ac}	8,29	17,56 ^{bc}	8,53	16,78 ^{ac}	9,43
	5		9,67 ^a	7,26	9,11 ^a	7,42	7,61 ^b	6,76	6,17 ^c	6,55	4,72 ^d	6,60
	6		25,05 ^{ae}	5,98	25,43 ^a	6,08	24,05 ^{bc}	7,02	22,14 ^c	8,60	19,48 ^d	11,73
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Distance walked in 6 minutes (metres)	Total		311,69 ^a	160,22	304,00 ^a	164,69	286,23 ^b	170,71	262,23 ^c	170,52	225,26 ^d	188,42
	1		272,93 ^{af}	192,77	260,60 ^{bf}	192,99	227,00 ^c	189,97	197,20 ^d	183,08	162,87 ^e	195,56
	2		315,62 ^{ac}	160,20	307,46 ^{ac}	167,71	303,08 ^a	181,82	274,23 ^{bc}	185,25	216,62 ^{bc}	213,38
	3		345,00 ^{ac}	104,84	347,67 ^{ac}	112,64	328,11 ^{ac}	106,01	316,78 ^a	97,51	294,11 ^{bc}	95,82
	5		182,94 ^a	140,74	167,06 ^b	139,68	143,78 ^c	131,90	120,67 ^d	119,35	92,44 ^e	120,53
	6		422,05 ^{ad}	65,04	421,38 ^a	60,03	408,33 ^a	81,62	383,57 ^{bd}	98,19	339,10 ^c	160,08
	p		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

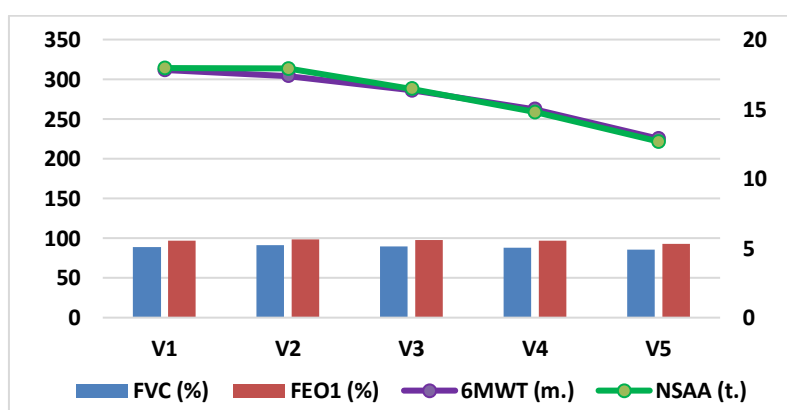


Figure 17. Dynamics of mean values of respiratory - FVC% and FEV1% and motor indices - NSAA (score) and 6MWT (metres)

Table 7 and Figure 17 show that:

- In the whole sample, the three treatment groups and the patients with a walking distance of more than 350 m., no significant dynamics of **Forced Vital Capacity (FVC%)** were found. For those walking up to 350 metres, this indicator showed a statistically significant decrease at the fifth visit compared to the previous four visits. At all five visits, the mean FVC values in the group walking over 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- The other respiratory indicator, **Forced expiratory volume (FEV1%)**, had a significant decline at the fifth visit compared to the previous four visits only in the group with walking less than 350 metres, a not very persistent trend of decline at later visits in the whole sample and the group having only kinesitherapy, while no statistically significant dynamics were observed in the other groups. For this indicator at the first, third, fourth and fifth visits, the mean values of the group with walking over 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- **North Star Ambulatory Assessment (score)** - this test found a statistically significant trend of decline in the entire sample, and almost all study groups except treatment group 3 (most likely due to the relatively small number of cases in the group). Across all five visits, the mean scores for the test under consideration in the group walking more than 350 m. were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- **Distance walked in 6 minutes of walking (metres)** - this test found a statistically significant decreasing trend across the entire sample and all study groups. Across all five visits, the mean values in the group walking more than 350 metres were statistically significantly higher than those of group 5.

2.2. Dynamics and comparative analysis of motor performance - Standing from the floor (score), standing time from the floor, 10m run/walk (score) and 10m run/walk time by group.

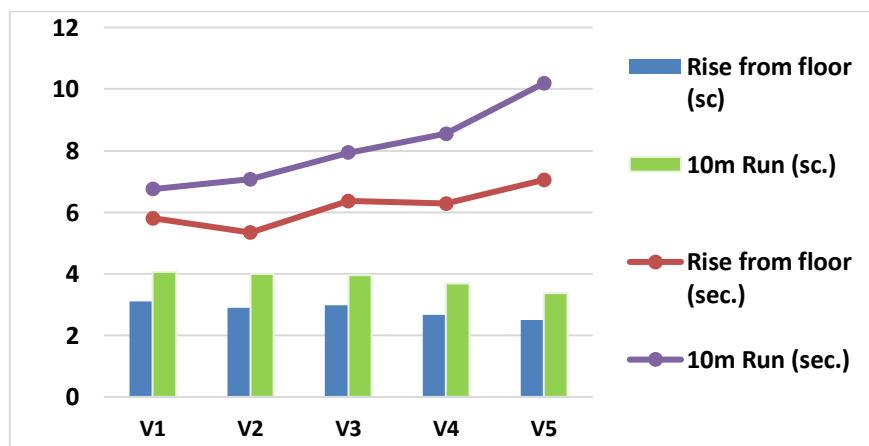


Figure 18. Dynamics of the mean values of functional indicators - Rise from floor - score and time; 10 m run/walk - score and time

Table 8. Comparative analysis of Rise from floor (score), time to rise from floor (seconds), 10m run/walk (score) and 10m run/walk time (seconds)

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Rise from floor (score)	Total		3,10 ^a	1,48	2,90 ^{ad}	1,47	2,97 ^a	1,60	2,67 ^{bd}	1,72	2,49 ^c	1,73
	1		2,73 ^a	1,62	2,47 ^{ac}	1,36	2,47 ^a	1,60	2,13 ^{bc}	1,64	2,00	1,65
	2		3,00 ^a	1,41	3,08 ^a	1,55	3,00 ^a	1,53	2,62 ^a	1,71	2,54 ^a	1,90
	3		3,44 ^a	1,24	3,33 ^a	1,32	3,22 ^a	1,39	3,00 ^{ac}	1,50	2,67	1,41
	5		2,06 ^a	1,06	2,06 ^a	1,06	1,89 ^a	1,02	1,56 ^b	0,92	1,44 ^b	0,98
	6		4,00 ^a	1,18	3,62 ^{ac}	1,40	3,90 ^a	1,41	3,62 ^a	1,69	3,38	1,75
	P		<0,001		0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Time to rise from floor (seconds)	Total		5,80 ^{ac}	3,11	5,34 ^b	2,12	6,36 ^{cf}	3,64	6,28 ^c	3,72	7,07	4,33
	1		3,33	1,31	3,65	0,92	3,88	2,04	4,47	2,32	4,76	2,41
	2		6,23	2,97	5,58	1,89	5,79	2,28	6,03	2,95	7,28	4,13
	3		7,57	3,64	6,46	2,59	9,35	4,65	8,81	4,86	9,35	5,51
	5		5,99	2,33	6,47	2,86	10,55	5,89	9,38	6,23	11,00	6,74
	6		5,77 ^{ad}	3,27	5,18 ^{ad}	2,08	5,76 ^{bc}	3,09	5,84 ^{ac}	3,37	6,07	3,92
	P		-		-		-		-		-	
10m run/walk (score)	Total		4,05 ^a	1,49	4,00 ^a	1,47	3,95 ^a	1,54	3,69 ^b	1,58	3,38 ^c	1,83
	1		3,53 ^a	1,51	3,47 ^{ac}	1,51	3,33 ^{ac}	1,63	3,13 ^{bc}	1,60	2,67 ^b	1,76
	2		4,08 ^a	1,61	3,92 ^a	1,55	3,92 ^a	1,55	3,69 ^a	1,75	3,23 ^a	2,01
	3		4,44 ^{ac}	1,01	4,56 ^{ad}	0,88	4,56 ^a	0,88	4,11 ^{bc}	0,78	4,27	0,97
	5		3,00 ^a	1,37	2,94 ^a	1,35	2,83 ^{ac}	1,42	2,56 ^{bc}	1,38	2,22 ^b	1,48
	6		4,95 ^{ac}	0,86	4,90 ^{ac}	0,83	4,90 ^a	0,83	4,67 ^{bc}	0,97	4,38 ^b	1,50
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Run/walk time per 10 metres (seconds)	Total		6,75 ^a	4,36	7,07 ^b	4,50	7,93 ^c	5,69	8,55 ^d	5,15	10,19 ^e	7,22
	1		6,75 ^{ac}	2,34	7,60 ^{bf}	2,68	8,34 ^{cg}	2,94	10,04 ^d	5,27	11,91 ^f	9,05
	2		5,34 ^{ac}	0,90	5,51 ^a	1,70	5,90 ^a	2,11	6,60 ^{bc}	3,15	8,88	6,93
	3		8,49 ^{ac}	7,04	8,51 ^{bc}	7,08	10,20 ^a	8,96	9,87 ^a	6,42	11,02 ^a	6,48
	5		10,02 ^a	7,07	10,97 ^b	6,79	12,03 ^{ce}	8,84	13,04 ^d	6,30	15,81 ^f	8,69
	6		5,38 ^{ae}	1,14	5,42 ^a	1,28	6,21 ^b	2,41	6,67 ^{ce}	3,20	7,83	5,09
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,003	

* identical letters on the horizontals indicate no significant difference, different letters indicate the presence of a significant difference (p<0.05)

A comparative analysis of the next 4 indicators (Figure 18, Table 8) found that:

- For the **Rise from the floor (score)** indicator there is a downward trend especially after the third visit. This trend is observed in the sample as a whole and in almost all groups (except group 2). Across all five visits, the mean test scores of the walking group over 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- The **Rise from floor (time, seconds)** metric has statistical representativeness only in the sample as a whole and in the higher mobility group. There is a slight increasing trend in these groups. Between group comparisons were not made due to the lack of statistical representativeness of most groups. It was due to many patients not being able to perform the assessed movement;
- The **10 m run/walk (score)** showed a trend of significant decline over time (except for treatment group 2). Here, and across the five visits, the mean values of the walking group over 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- In the related to the previous indicator **time for 10 m run/walk (seconds)** only those who can perform this action participate. For the whole sample, the three treatment groups and patients walking up to and over 350 m, a significant upward dynamic was found during

follow-ups. Across all five visits, the mean times were statistically significantly higher in the less mobile group compared to those of the group walking more than 350 metres.

2.3. Dynamics and comparison of functional performance - time to climb 4 stairs, climb 4 stairs (score), time to descend 4 stairs and descend 4 stairs (score) by group.

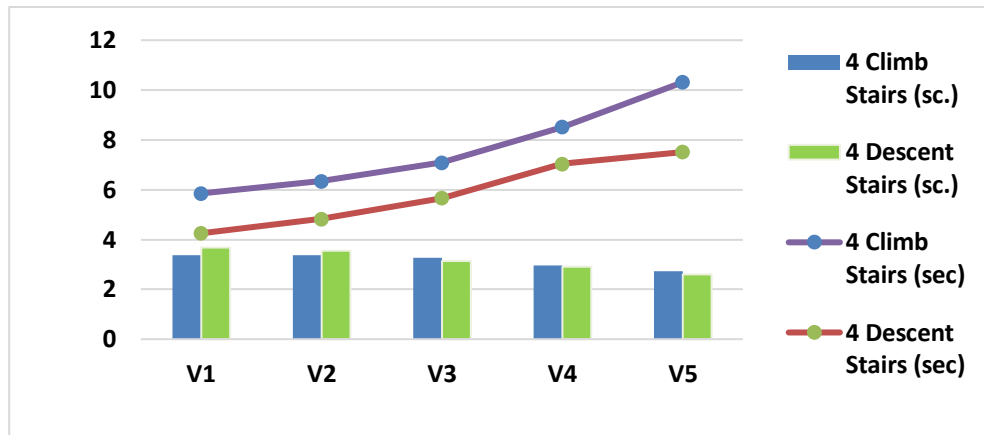


Figure 19. Dynamics of mean values of functional indicators - Climbing 4 stairs - score and time; Descending 4 stairs- score and time

Table 9. Comparative analysis of the indicators time to climb 4 stairs (sec.), climb 4 stairs (score), descend 4 stairs (time in sec.), and descend 4 stairs (score)

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Time to climb 4 stairs, (seconds)	Total		5,85 ^a	5,29	6,35 ^a	6,00	7,09 ^b	6,19	8,51 ^c	7,25	10,31 ^d	9,19
	1		7,05	6,27	7,22	6,69	8,74	7,43	9,99	8,25	11,80	9,56
	2		3,93 ^a	1,29	5,20 ^a	5,38	5,07 ^a	4,51	6,34 ^a	6,61	10,15 ^a	11,60
	3		7,29 ^{ac}	6,85	7,42 ^a	6,87	8,68 ^{ac}	6,73	10,71 ^{ac}	7,24	11,10 ^{bc}	7,64
	5		11,23 ^a	8,02	13,43 ^{ad}	7,91	14,25 ^{bde}	7,48	15,44 ^{bd}	8,15	17,80 ^{ee}	8,25
	6		3,87 ^a	1,40	3,74 ^a	1,54	4,46 ^a	2,71	5,95 ^b	5,02	7,55 ^b	8,05
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Climb 4 stairs (score)	Total		3,38 ^a	1,94	3,38 ^a	1,91	3,28 ^a	1,90	2,95 ^b	1,86	2,72 ^c	1,90
	1		2,67 ^{ac}	1,88	2,73 ^a	1,98	2,47 ^a	1,77	2,20 ^{ac}	1,66	2,07 ^{bc}	1,71
	2		3,46 ^a	1,98	3,31 ^a	1,93	3,38 ^a	1,94	3,00 ^{ac}	1,91	2,54 ^{bc}	1,81
	3		3,89 ^{ac}	1,69	4,00 ^a	1,41	3,89 ^a	1,62	3,44 ^b	1,59	3,33 ^{bc}	1,80
	5		1,83 ^a	1,04	1,83 ^a	1,04	1,78 ^{ac}	1,17	1,72 ^{ac}	1,18	1,44 ^{bc}	0,62
	6		4,71 ^{ac}	1,49	4,71 ^a	1,42	4,57 ^a	1,40	4,00 ^{bc}	1,70	3,81 ^b	1,97
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Time to descend 4 stairs (seconds)	Total		4,25 ^a	3,05	4,83 ^{ad}	4,05	5,66 ^{be}	4,98	7,04 ^c	6,52	7,51 ^{cde}	8,11
	1		5,80	4,90	6,69	5,95	7,79	6,96	9,56	9,17	11,80	11,84
	2		3,02	0,58	3,23	1,27	2,97	1,33	3,38	1,48	3,10	1,73
	3		4,04 ^{ac}	2,07	4,69 ^a	3,69	6,59 ^{acd}	4,54	8,58 ^{bc}	5,90	8,21 ^{bd}	6,54
	5		8,36	4,50	10,12	6,17	9,60	7,13	12,36	8,42	14,17	11,33
	6		3,11 ^{ac}	0,98	3,37 ^a	1,32	4,57 ^{ac}	3,78	5,57 ^b	5,27	5,66 ^{ac}	6,19
	P		-		-		-		-		-	
Descend 4 stairs (score)	Total		3,67 ^a	1,96	3,56 ^a	1,97	3,15 ^b	1,87	2,92 ^c	1,84	2,59 ^d	1,86
	1		2,93 ^{ac}	1,94	2,87 ^a	1,92	2,60 ^{ad}	1,88	2,40 ^{bcd}	1,92	2,27 ^{bc}	1,98
	2		3,69 ^a	1,97	3,69 ^{ac}	1,97	3,23 ^{ac}	1,74	3,00 ^{bc}	1,73	2,38 ^b	1,90
	3		4,56 ^a	1,81	4,33 ^a	1,94	3,56 ^{ac}	2,01	3,22 ^{bc}	1,79	2,89 ^{bc}	1,45
	5		2,06 ^a	1,35	1,89 ^a	1,18	1,72 ^{ad}	1,02	1,56 ^{bd}	0,78	1,33 ^c	0,59
	6		5,05 ^a	1,20	5,00 ^a	1,22	4,38 ^b	1,53	4,10 ^b	1,67	3,67 ^c	1,91
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

* Identical letters on the horizontals indicate no significant difference, different letters indicate the presence of a significant difference (p<0.05)

A comparative analysis of the metrics of **climb 4 stairs - time**, **climb 4 stairs - score**, **descend 4 stairs - time** and **descend 4 stairs - score** (Table 9, Figure 19) found that:

- In the first indicator only those who can perform this action participate. For the whole sample, treatment group 3 and patients walking up to and over 350 m, a significant upward dynamic is found during the follow-ups. (Treatment group 1 does not have the necessary statistical representativeness, and in treatment group 2 the process is stationary). Across all five visits, the mean **times** (in seconds) were statistically significantly higher in the less mobile group compared to those of the group walking more than 350 metres;
- For the **4 Climb Stair** test indicator (**score**) there is a downward trend especially after the third visit. This trend is observed in the sample as a whole and in all study groups. Across all five visits, the mean test scores in the group walking more than 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- In the **4 Descend Stair** test, time in **seconds** again only those who can perform this action participate. For the whole sample, treatment group 3 and patients walking up to and over 350 m, a significant upward dynamic was found during follow-ups. (Study groups 1, 2 and 5 do not have the necessary statistical representativeness). Across all five visits, mean times were higher (in algebraic terms) in the less mobile group relative to those of the group walking more than 350 metres;
- In the **4 Descend Stair** test, **score** - this test found a statistically significant trend of decline across the entire sample and all study groups. Across all five visits, the mean values in the group walking more than 350m were statistically significantly higher than those of group5.

4.2.4. Dynamics and comparative analysis of MMT indices for the assessment of muscle weakness in proximal muscle groups for upper and lower limbs.

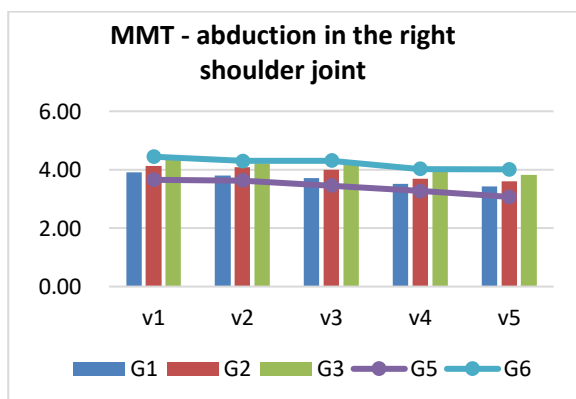


Figure 20. Dynamics in mean values of MMT scores of abduction in the right shoulder joint

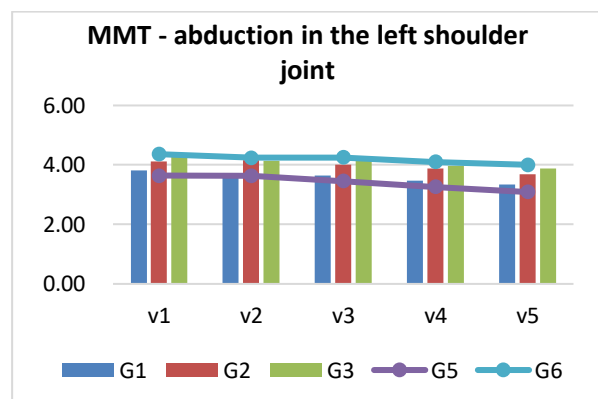


Figure 21. Dynamics in mean values of MMT scores of abduction in the left shoulder joint

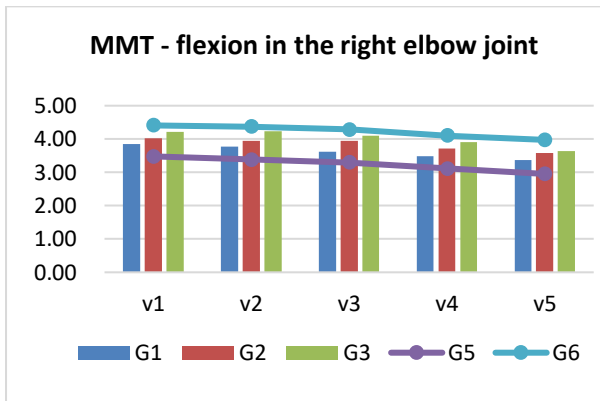


Figure 22. Dynamics in mean values of MMT scores of flexion in the right elbow joint

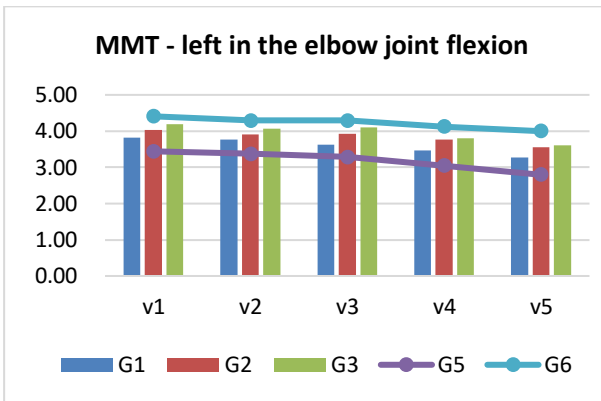


Figure 23. Dynamics in mean values of MMT scores of flexion in the left elbow joint

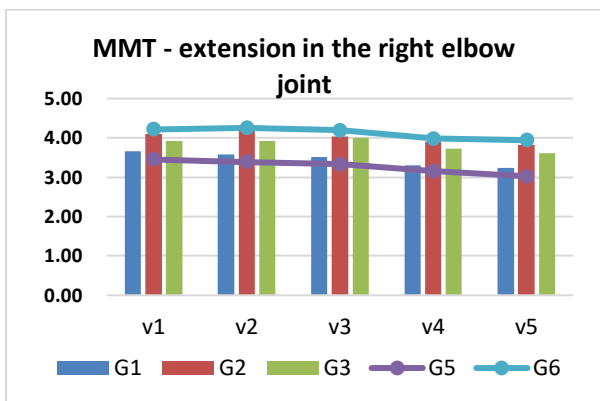


Figure 24. Dynamics in mean values of MMT scores of extension in the right elbow joint



Figure 25. Dynamics in mean values of MMT scores of extension in the left elbow joint

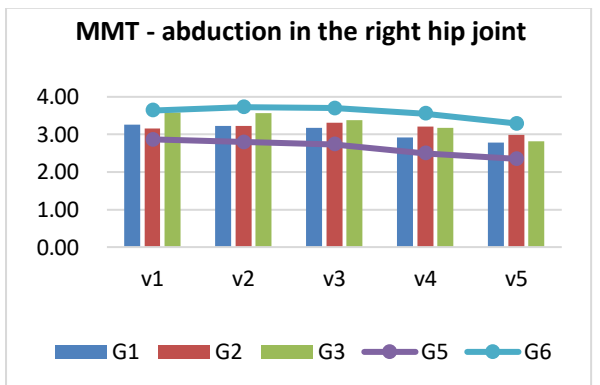


Figure 26. Dynamics in mean values of MMT scores of abduction in the right hip joint

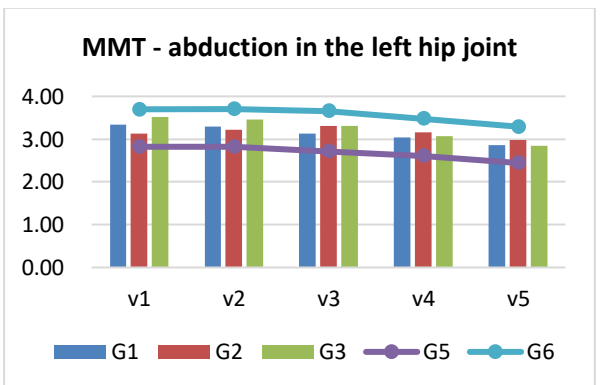


Figure 27. Dynamics in mean values of MMT scores of extension in the left hip joint

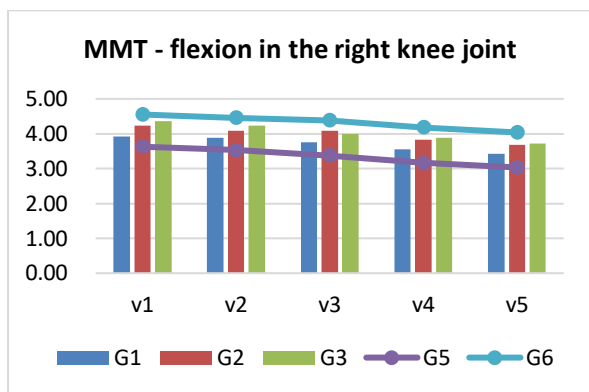


Figure 28. Dynamics in mean values of MMT scores of flexion in the right knee

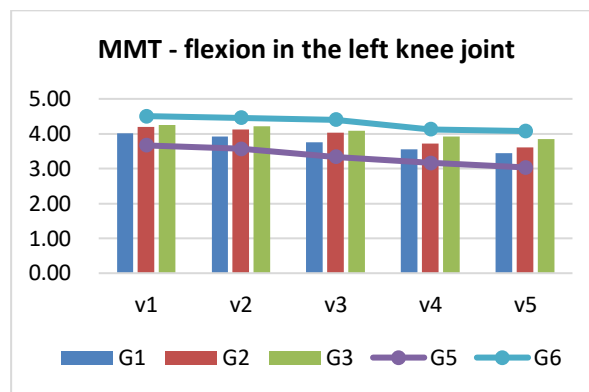


Figure 29. Dynamics in mean values of MMT scores of flexion in the left knee joint

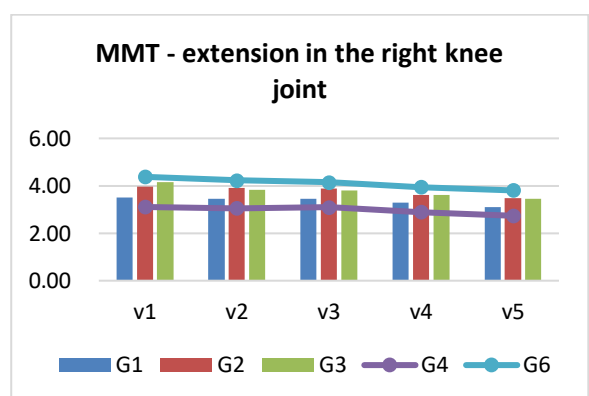


Figure 30. Dynamics in the mean values of MMT scores of the right knee extension

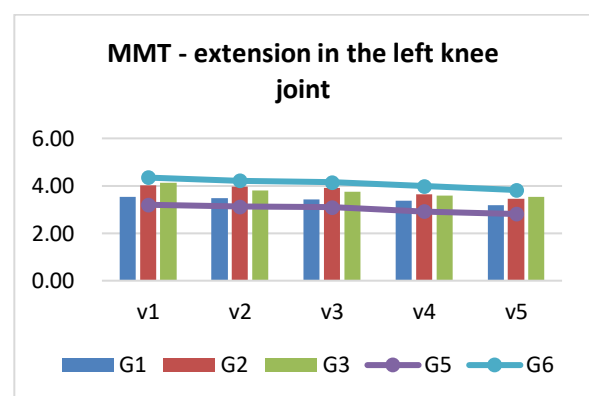


Figure 31. Dynamics in mean values of MMT scores of the left knee joint extension

A comparative analysis of the indicators used to assess muscle weakness by MMT (Figures 20-25) found that:

- For the whole sample, a decreasing trend was observed in all groups. Across the five visits, the mean values of the considered indicators **abduction in the right and left shoulder joint, flexion in the right and left elbow joint, and extension in the right and left elbow joint** in group 6 - walkers over 350 metres were statistically higher than those of group 5 - walkers up to 350 metres.
- The trend of decreasing mean values for all groups and the two (right and left) side is found after the third visit. Only for the elbow joint flexion indicator in the less mobile group this decrease is statistically significant.
- The differences in the mean values of the indicators in the studied groups between the two (right and left) sides are negligible.

It is clear from Figures 26-31 that:

- In the **hip joint abduction** index (right and left sides studied), the lowest mean values were of the group walking up to 350 m, followed by the **knee joint extension** index and lastly the **knee joint flexion** index, i.e. muscle weakness occurs slowest in the flexor musculature.

- The differences between the first, second, and third visits for the two sides (right and left) of the three parameters examined were of borderline significance, while statistically significant differences were observed for the fourth and fifth visits.

2.5 Dynamics and comparative analysis of **hand dynamometry** parameters for muscle strength assessment in proximal muscle groups of upper and lower limbs.

Table 10. Comparative analysis of muscle strength assessment indices from right shoulder joint abduction, right elbow joint flexion, right elbow joint extension, and right hip joint abduction by group.

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Abduction in the right shoulder joint	Total		3,78 ^{ac}	1,36	3,65 ^{ac}	1,29	3,74 ^{bc}	1,40	3,60 ^a	1,49	3,60 ^{ac}	1,66
	1		3,39 ^a	1,51	3,21 ^a	1,53	3,28 ^a	1,62	3,22 ^a	2,05	3,13 ^a	2,19
	2		4,25 ^a	1,28	4,19 ^a	1,13	4,24 ^a	1,38	3,92 ^a	1,12	4,13 ^a	1,37
	3		4,03 ^a	1,07	3,84 ^a	0,62	3,98 ^a	0,80	3,90 ^a	0,78	3,78 ^a	0,91
	5		3,53 ^a	1,37	3,30 ^b	1,32	3,14 ^b	1,27	3,01 ^b	1,36	2,79 ^c	1,37
	6		3,99 ^a	1,34	3,94 ^a	1,21	4,25 ^a	1,32	4,11 ^a	1,44	4,30 ^a	1,60
	P			0,336		0,133		0,018		0,027		0,003
Flexion in the right elbow joint	Total		3,61 ^a	1,47	3,45 ^a	1,48	3,31 ^a	1,57	3,10 ^b	1,81	2,99 ^c	2,02
	1		3,05 ^{ac}	1,48	3,06 ^{ac}	1,71	2,87 ^{bc}	1,73	2,79 ^{bc}	2,51	2,66 ^b	2,64
	2		4,10 ^{ac}	1,53	3,99 ^a	1,52	3,75 ^{ac}	1,63	3,36 ^{bc}	1,38	3,32 ^{ac}	1,90
	3		3,90 ^{ac}	1,27	3,34 ^{ac}	0,93	3,47 ^a	1,23	3,21 ^{bc}	1,08	3,03 ^{de}	1,05
	5		3,09 ^a	1,47	2,95 ^a	1,49	2,64 ^b	1,40	2,28 ^c	1,34	2,11 ^d	1,26
	6		4,05 ^{ac}	1,35	3,89 ^{ac}	1,36	3,89 ^a	1,51	3,80 ^{ac}	1,90	3,74 ^{bc}	2,26
	P			0,040		0,045		0,008		0,002		0,005
Extension in the right elbow joint	Total		3,10 ^a	1,65	2,92 ^{ac}	1,52	2,97 ^a	1,58	2,76 ^{bc}	1,67	2,74 ^{bc}	1,85
	1		2,53 ^a	1,95	2,51 ^a	1,99	2,54 ^a	1,90	2,41 ^a	2,19	2,37 ^a	2,41
	2		3,54 ^{ac}	1,48	3,36 ^a	1,28	3,33 ^{ac}	1,58	3,10 ^{bc}	1,40	3,04 ^{ac}	1,63
	3		3,38 ^{ac}	1,42	2,83 ^{ac}	0,95	3,12 ^a	1,03	2,82 ^{ac}	1,17	2,77 ^{bc}	1,29
	5		2,53 ^a	1,65	2,43 ^a	1,47	2,32 ^a	1,47	2,10 ^b	1,44	2,01 ^b	1,49
	6		3,59 ^a	1,53	3,34 ^a	1,47	3,52 ^a	1,48	3,33 ^a	1,67	3,36 ^a	1,94
	P			0,757		0,697		0,125		0,219		0,140
Abduction in the right hip joint	Total		4,77 ^a	1,32	5,23 ^a	1,68	5,19 ^a	1,61	5,03 ^a	1,59	4,99 ^a	1,48
	1		4,91 ^a	1,53	5,07 ^a	1,72	5,03 ^a	1,80	4,95 ^a	2,00	4,90 ^a	1,86
	2		4,91 ^a	1,53	5,87 ^{bc}	2,02	5,66 ^{ac}	1,76	5,31 ^{ac}	1,54	5,23 ^{ac}	1,39
	3		4,49 ^a	0,61	4,73 ^a	0,94	4,92 ^a	1,00	4,83 ^a	0,93	4,81 ^a	1,09
	5		5,04 ^{ac}	1,68	5,06 ^{ac}	1,71	4,79 ^a	1,67	4,69 ^{bc}	1,79	4,67 ^b	1,65
	6		4,54 ^a	0,89	5,38 ^b	1,69	5,52 ^b	1,51	5,31 ^b	1,38	5,26 ^b	1,29
	P			0,815		0,647		0,165		0,241		0,214

From the analysis of the results in Table 10, Figures 32, 34, 36 and 38, it can be seen that:

- In the whole sample, the three treatment groups and the patients with a walking distance of more than 350 m, no significant dynamics of the **abduction** dynamometry index **in the right shoulder joint** were found. In those walking up to 350 metres, this indicator showed a statistically significant decline on the second visit compared to the first, a stagnation until the fourth visit and a statistically reliable decline on the fifth visit. In the last three visits, the mean values in the group walking over 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;

- There was a decreasing trend in **right elbow joint flexion dynamometry**, significantly more pronounced in the whole sample and groups 1 and 5. In all five visits, the mean values of the parameter under consideration in the group walking more than 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- A slight decrease in the mean values was found in the **right elbow joint extension dynamometry** parameter having statistical significance in the whole sample and the walking group up to 350 m. In all five visits the differences between the means of groups 5 and 6 were statistically insignificant;
- A different significant trend was observed for the **dynamometry abduction index in the right hip joint**. For those walking up to 350 m, the mean values decreased during follow-up, whereas they increased in the more mobile group. The differences between the means of groups 5 and 6 were statistically insignificant at all five visits.

Table 11. Comparative analysis of muscle strength assessment indices from left shoulder joint abduction, left elbow joint flexion, left elbow joint extension, and left hip joint abduction dynamometry.

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Abduction in the left shoulder joint	Total		3.65 ^{ac}	1,53	3.85 ^{ac}	1,75	3,83 ^a	1,72	3.63 ^{bc}	1,55	3.64 ^{ac}	1,76
	1		3.40 ^{ac}	1,89	3.48 ^{bc}	2,26	3,34 ^a	2,16	3.16 ^{ac}	2,13	3.14 ^{ac}	2,32
	2		3,89 ^a	1,36	4,43 ^a	1,60	4,30 ^a	1,64	4,18 ^a	1,17	4,13 ^a	1,50
	3		4,03 ^a	1,13	3,96 ^a	0,58	4,23 ^a	0,60	3,83 ^a	0,42	4,02 ^a	0,76
	5		3,49 ^a	1,66	3,45 ^a	1,65	3,26 ^a	1,63	3,04 ^b	1,52	2,83 ^b	1,47
	6		3,79 ^a	1,44	4,20 ^a	1,79	4,31 ^a	1,68	4,13 ^a	1,43	4,33 ^a	1,73
	P		0,381		0,132		0,042		0,035		0,006	
Flexion in left elbow joint	Total		3,40 ^a	1,48	3,41 ^a	1,69	3,25 ^a	1,66	3,04 ^b	1,70	2,86 ^c	1,88
	1		3,00 ^{abcd}	1,62	3,23 ^a	2,13	3,01 ^{be}	2,16	2,80 ^{ce}	2,42	2,63 ^d	2,58
	2		3,77 ^a	1,55	3,87 ^a	1,56	3,49 ^a	1,57	3,32 ^a	1,33	3,15 ^a	1,66
	3		3,57 ^{ac}	1,28	3,21 ^a	0,96	3,38 ^{ac}	0,91	3,03 ^{ac}	0,70	2,77 ^{bc}	0,86
	5		2,92 ^a	1,52	2,87 ^a	1,57	2,52 ^{ad}	1,37	2,18 ^{bd}	1,30	2,06 ^c	1,39
	6		3,80 ^{abc}	1,36	3,87 ^{abc}	1,68	3,88 ^{ad}	1,66	3,77 ^{bd}	1,69	3,56 ^c	2,00
	P		0,051		0,039		0,004		0,001		0,006	
Extension in left elbow joint	Total		3,04 ^{ad}	1,53	2,96 ^{ad}	1,51	2,99 ^a	1,65	2,81 ^{bd}	1,63	2,72 ^c	1,83
	1		2,61 ^{ac}	1,79	2,61 ^{ac}	2,00	2,70 ^{bc}	2,15	2,51 ^a	2,23	2,42 ^a	2,46
	2		3,39 ^{ac}	1,26	3,35 ^a	1,21	3,14 ^{ac}	1,30	2,88 ^{bc}	1,23	2,86 ^{bc}	1,54
	3		3,38 ^a	1,52	2,94 ^a	1,03	3,28 ^a	1,34	3,11 ^a	1,15	2,93 ^a	1,19
	5		2,57 ^{ad}	1,65	2,56 ^a	1,68	2,36 ^{bd}	1,62	2,16 ^c	1,63	2,07 ^c	1,59
	6		3,44 ^a	1,33	3,31 ^a	1,30	3,52 ^a	1,51	3,36 ^a	1,44	3,28 ^a	1,87
	P		0,019		0,019		0,002		0,001		0,008	
Abduction in the left hip joint	Total		4,96 ^a	1,76	5.43 ^{ac}	1,97	5.56 ^{bc}	2,02	5.33 ^{ac}	1,94	5.33 ^{ac}	2,04
	1		5,04 ^a	2,27	5,22 ^a	2,33	5,12 ^a	2,40	5,21 ^a	2,65	5,17 ^a	2,63
	2		5,09 ^a	1,72	6.19 ^{ac}	2,06	6.40 ^{bc}	2,01	5.74 ^{ac}	1,59	5.73 ^{ac}	1,97
	3		4,67 ^a	0,98	4,84 ^a	0,82	5,26 ^a	1,07	5,07 ^a	0,94	5,03 ^a	1,23
	5		5.19 ^{ac}	2,27	5,15 ^a	2,09	5,02 ^a	2,21	4.69 ^{bc}	2,02	4.73 ^{ac}	2,17
	6		4,76 ^a	1,21	5,67 ^b	1,88	6,03 ^b	1,76	5,87 ^b	1,74	5,84 ^b	1,83
	P		0,861		0,219		0,048		0,051		0,046	

From Table 11, Figures 33, 35, 37 and 39 it is clear that:

- Only in walkers up to 350 m a significant downward dynamics of the **left shoulder joint abduction index - dynamometry** was found (visits 4 and 5). In the last three visits, the mean values in the group walking over 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;

- For **Flexion in the left elbow joint - dynamometry**, there was a significant trend of decline in the whole sample and study groups (excluding group 2). In all five visits, the mean values of the indicator under consideration in the group with walking over 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- A slight decrease in the mean values was found in the **left elbow joint extension - dynamometry** indicator having statistical significance in the whole sample and in the group walking up to 350 metres. In all five visits the mean values of group 6 were significantly higher than those of group 5;
- A different statistically significant trend was observed in the indicator **Abduction in the left hip joint - dynamometry**. For those walking up to 350 metres, the mean values decreased during the follow-up, while for the more mobile group, they increased. The differences between the means of groups 5 and 6 were statistically insignificant at the first two visits and statistically significant at the last three. The higher mean values are of group 6.

Table 12. Comparative analysis of the dynamometry indicators of right knee joint extension, left knee joint extension, right knee joint flexion and left knee joint flexion

Indicator	Group	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Extension in the right knee joint	Total	4.65 ^{ad}	2,64	4,87 ^a	3,11	4,67 ^a	3,27	4,26 ^{bd}	3,19	4,19 ^c	3,61
	1	3.86 ^{ab}	3,33	3.89 ^{ac}	3,63	3.75 ^{ad}	3,67	3.57 ^{bd}	3,80	3.50 ^{bc}	4,22
	2	5,17 ^a	1,73	5,67 ^a	2,63	5,22 ^a	2,98	4,94 ^a	2,94	4,76 ^a	3,62
	3	4,83 ^a	2,48	4,66 ^a	2,60	4,69 ^a	2,97	3,83 ^b	2,25	3,59 ^b	2,23
	5	3,31 ^a	2,25	3,26 ^a	2,20	3,07 ^{ac}	2,28	2,90 ^{bc}	2,28	2,74 ^b	2,42
	6	5.81 ^{ab}	2,43	6.25 ^{ab}	3,14	6.05 ^a	3,40	5.43 ^b	3,43	5.42 ^b	4,04
	P	0,001		0,001		0,002		0,004		0,011	
Extension in the left knee joint	Total	4.65 ^{ac}	2,63	4,65 ^a	2,86	4,51 ^{ac}	2,88	4,49 ^{bc}	3,12	4,49 ^{bc}	3,12
	1	4,27 ^a	3,65	4,09 ^{bc}	3,69	3,85 ^{ac}	3,39	4,52 ^{ac}	4,29	4,52 ^{ac}	4,29
	2	4,99 ^a	1,71	5,11 ^a	2,00	4,92 ^a	2,54	4,51 ^a	2,17	4,51 ^a	2,17
	3	4.36 ^{ac}	1,83	4,42 ^a	2,53	4,31 ^a	2,51	3,71 ^{bc}	2,01	3,71 ^{bc}	2,01
	5	3.39 ^{ac}	2,17	3.31 ^{ad}	2,12	3.14 ^{bd}	2,18	3,48 ^c	2,77	3,48 ^c	2,77
	6	5,68 ^a	2,56	5,75 ^a	2,96	5,62 ^a	2,94	5,32 ^a	3,20	5,32 ^a	3,20
	P	0,002		0,002		0,004		0,030		0,030	
Flexion in the right knee joint	Total	5,21 ^a	2,38	5,30 ^a	2,37	5,44 ^a	2,12	5,38 ^a	2,28	5,10 ^a	2,15
	1	4,95 ^a	2,09	4,99 ^a	2,43	5,09 ^a	2,41	4,92 ^a	2,62	4,87 ^a	2,66
	2	6,01 ^a	3,16	6,35 ^a	2,63	5,88 ^a	1,90	6,02 ^a	2,35	5,48 ^a	2,20
	3	4,62 ^a	1,43	4,48 ^a	1,52	5,54 ^a	2,09	5,32 ^a	1,76	4,93 ^a	1,28
	5	5.09 ^{ac}	2,98	4,94 ^{ac}	2,82	4,62 ^a	2,32	4,39 ^{bc}	2,39	4,33 ^{ac}	2,45
	6	5,30 ^a	1,79	5,61 ^{ac}	1,93	6,13 ^{ac}	1,69	6,23 ^{bc}	1,85	5,76 ^{ac}	1,63
	P	0,229		0,132		0,027		0,011		0,044	
Flexion in the left knee joint	Total	5,26 ^a	2,55	5,30 ^a	2,47	5,41 ^a	2,16	5,34 ^a	2,30	5,21 ^a	2,38
	1	5,32 ^a	2,25	5,08 ^a	2,30	5,17 ^a	2,62	4,89 ^a	2,44	4,65 ^a	2,66
	2	5,92 ^a	3,46	6,32 ^a	3,12	5,95 ^a	2,09	6,25 ^a	2,59	5,98 ^a	2,35
	3	4,47 ^a	1,27	4,44 ^a	1,29	5,27 ^{bc}	1,42	4,81 ^{ac}	1,51	5,11 ^{ac}	2,12
	5	5,41 ^a	3,32	5,31 ^a	3,30	4,77 ^{ab}	2,63	4,49 ^b	2,43	4,31 ^b	2,44
	6	5,13 ^a	1,71	5,30 ^{ac}	1,54	5,97 ^b	1,51	6,06 ^b	1,96	5,99 ^{bc}	2,09
	P	0,476		0,286		0,107		0,022		0,030	

* Identical letters on the horizontals indicate no significant difference, different letters indicate the presence of a significant difference (p<0.05)

Table 12, Figures 40 - 43 shows that:

- In the whole sample, treatment group 3 and patients walking up to and over 350 m, there was a significant trend of a decrease in the **right knee joint extension** dynamometry

index. In all five visits, the mean values in the group walking more than 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;

- In **left knee joint extension** dynamometry, despite some statistically significant differences between the following values at individual visits, no clear trend of decrease or increase was observed. In all five visits, the mean values of the parameter under consideration in the group walking more than 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- And in the indicator of **flexion** dynamometry **in the right knee joint** there is no clear trend. In the last three visits, the mean values of group 6 were statistically significantly higher than those of group 5;
- A different significant trend was observed for the **left knee joint flexion** dynamometry index only in groups 5 and 6. For those walking up to 350 m, mean values decreased during follow-up, whereas they increased in the more mobile group. The differences between the means were statistically significant at visits 4 and 5. The higher ones are in group 6.

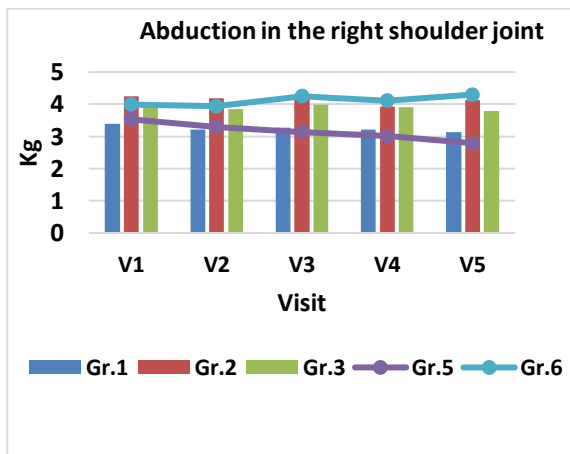


Figure 32. Dynamometry abduction in the right shoulder joint - the dynamics of mean values

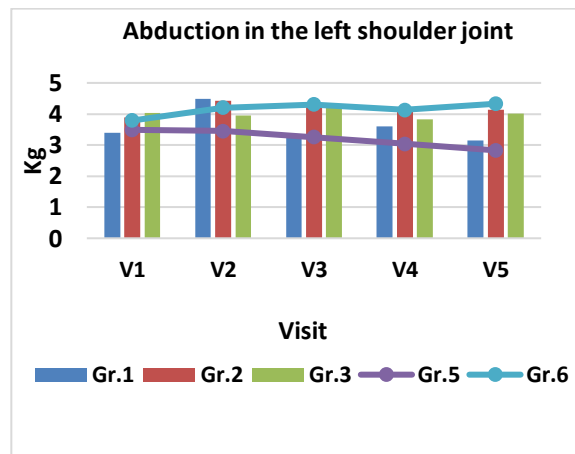


Figure 33. Dynamometry abduction in the left shoulder joint - the dynamics of mean values



Figure 34. Dynamometry extension in the right elbow joint - dynamics of mean values

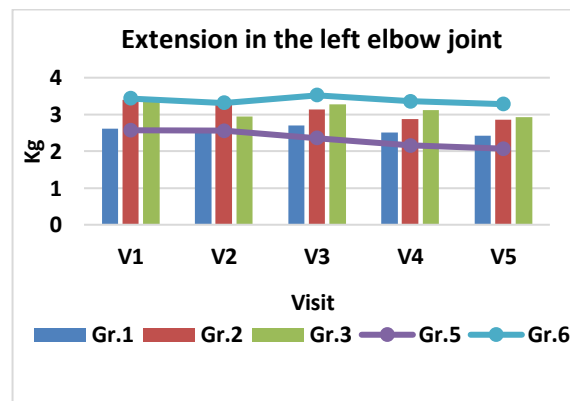


Figure 35. Dynamometry extension in the left elbow joint - dynamics of mean values

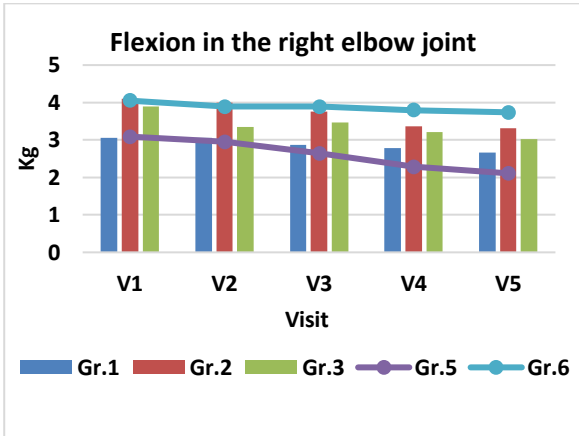


Figure 36. Dynamometry flexion in the right elbow joint - the dynamics of mean values

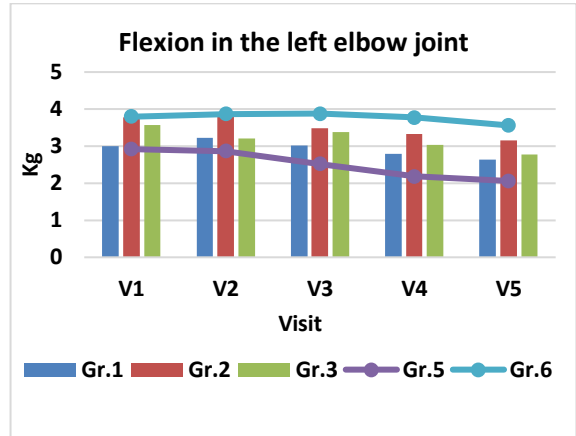


Figure 37. Dynamometry flexion in the left elbow joint - the dynamics of mean values

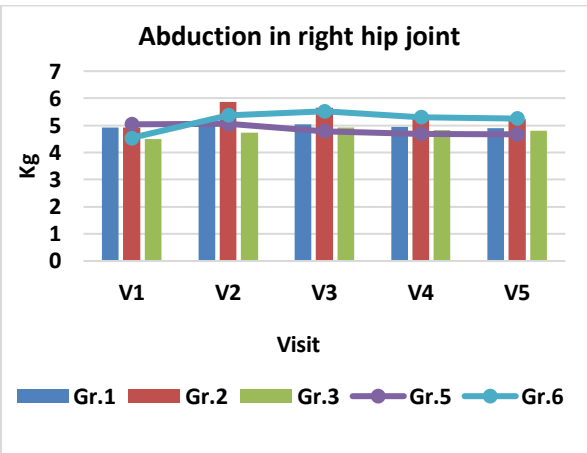


Figure 38. Dynamometry abduction in the right hip joint - the dynamics of mean values

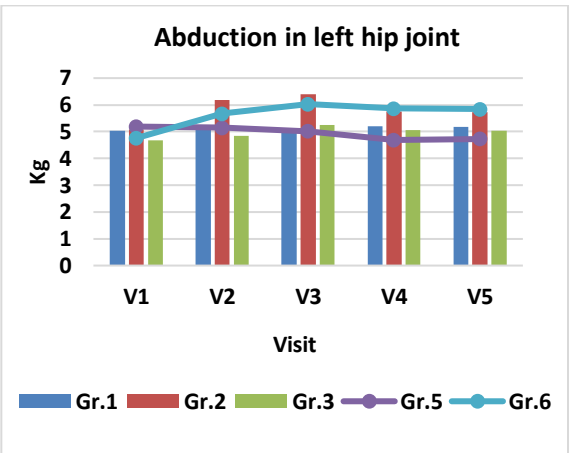


Figure 39. Dynamometry abduction in the left hip joint - the dynamics of mean values

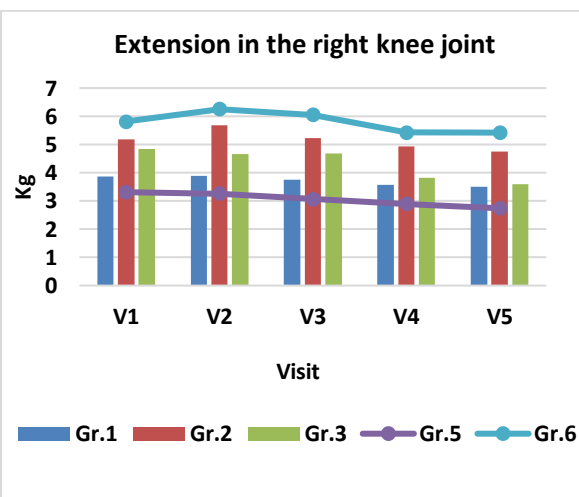


Figure 40. Dynamometry extension in the right knee joint - dynamics of mean values

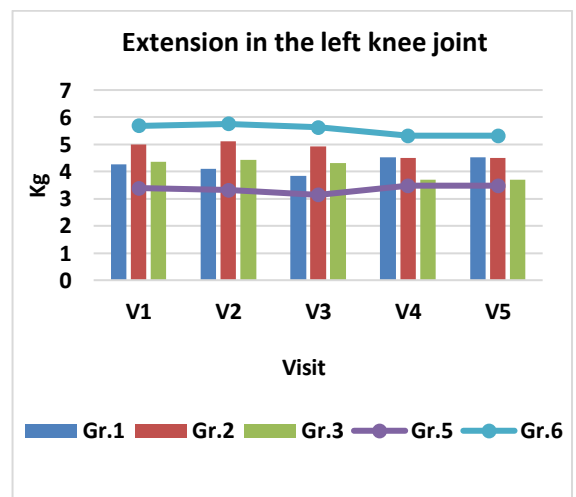


Figure 41. Dynamometry extension in the left knee joint - the dynamics of mean values

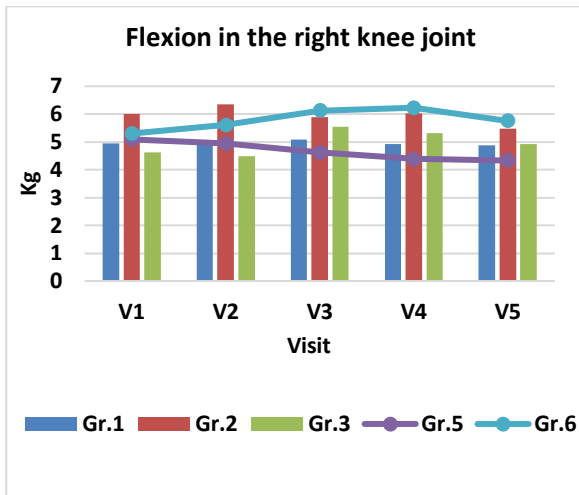


Figure 42. Dynamometry flexion in the right knee joint - the dynamics of mean values

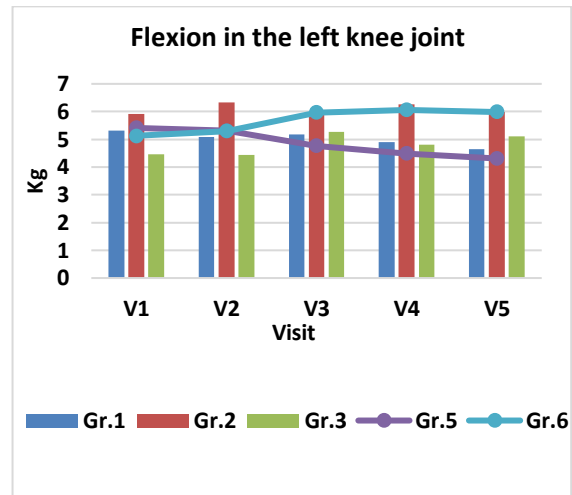


Figure 43. Dynamometry flexion in the left knee joint - the dynamics of the mean values

4.2.6 Dynamics and comparative analysis of indicators for the assessment of a range of motion - dorsal flexion goniometry in the right and left ankle joints.

Table 13. Comparative analysis of the goniometry of dorsal flexion in the right and left ankle joint, by group

Indicator	Group	n	Visit 1 Visit 2 Visit 3 Visit 4 Visit 5									
			X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
Right dorsal flexion	1	17	3.7	16.21	2.94	8.63	2.18	9.06	1.00	9.26	-0.12	9.62
	2	14	2.71	10.25	1.64	10.92	-0.57	14.60	-2.00	16.01	-3.00	16.25
	3	9	4.00	2.50	3.56	2.30	3.22	2.59	2.33	1.94	2.00	1.94
	5	18	-2.44	7.59	-3.50	8.01	-5.28	11.46	-6.94	12.27	-8.28	12.32
	6	22	8.23	4.80	7.64	4.84	6.95	4.96	6.14	5.35	5.59	5.36
	Left dorsal flexion	1	17	3.12	8.20	2.18	8.45	1.29	8.91	-0.12	9.16	-0.94
2		14	0.93	11.28	-0.50	12.27	-2.29	13.63	-3.31	16.22	-4.29	16.18
3		9	3.11	2.47	2.67	2.35	2.11	2.62	1.11	2.20	1.00	2.24
5		18	-3.50	8.13	-4.89	8.91	-6.44	10.26	-8.06	12.27	-8.61	12.64
6		22	7.00	5.13	6.45	5.32	5.68	5.50	4.64	5.80	4.00	6.31

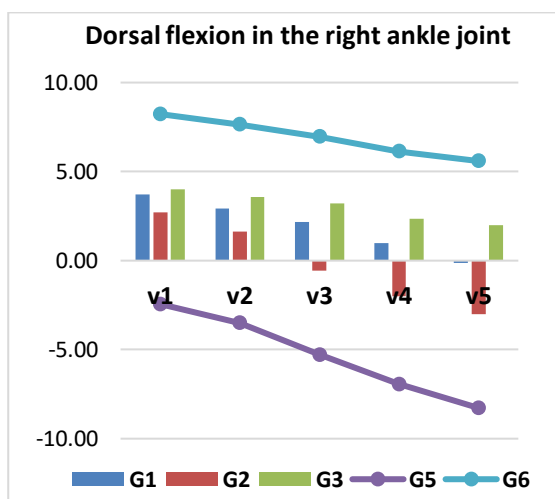


Figure 44. Goniometry of the right ankle joint - the dynamics of average values

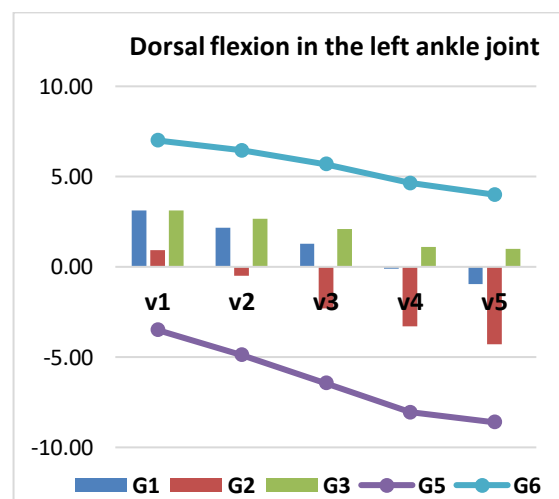


Figure 45. Goniometry of the left ankle joint - the dynamics of average values

A comparative analysis of the **goniometry** indices of dorsal flexion of the right and left ankle joints (Table 13, Figure 44 and 45) revealed that:

- All (n=40) patients from the whole sample - the three therapeutic and the two groups of patients walking below and above 350 metres - participated in the study of both indicators.

- Dorsal **flexion in the right ankle joint** showed a decreasing trend significantly more pronounced in groups 2 and 5. In all five visits, the mean values of the parameter under consideration in the group of patients walking more than 350m were statistically significantly higher than those of the other groups.

- In dorsal **flexion in the left ankle joint**, the trend of decreasing mean values is similar to the previous indicator. The lowest baseline values were found in groups 3 and 5, and the highest values were found in the group walking more than 350 m. These values were approximately double those of patients in groups 1 and 3.

4.2.7 Dynamics and comparative analysis of the global PUL A score from the Performance of Upper Limb (PUL) upper limb function test by group.

A comparative analysis of the PUL A - Global Upper Limb Function Score (Table 14, Figure 46) found that:

Table 14. Comparative analysis of the PUL A indicator - global assessment by groups.

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL A - global assessment	Общо		5,74 ^a	0,59	5,62 ^b	0,71	5,46 ^c	0,82	5,21 ^d	0,92	5,00 ^e	1,12
	1		5,47 ^a	0,83	5,20 ^b	0,94	4,93 ^{se}	0,96	4,73 ^{de}	1,03	4,53 ^d	1,30
	2		5,92 ^a	0,28	5,85 ^a	0,38	5,69 ^a	0,63	5,31 ^b	0,85	4,92 ^b	1,04
	3		5,89 ^a	0,33	5,89 ^a	0,33	5,89 ^a	0,33	5,67 ^a	0,50	5,67 ^a	0,50
	5		5,44 ^a	0,78	5,22 ^b	0,88	4,89 ^c	0,90	4,56 ^d	0,92	4,22 ^e	1,11
	6		6,00 ^a	0,00	5,95 ^a	0,22	5,95 ^a	0,22	5,76 ^b	0,44	5,67 ^b	0,58
P			0,037		0,011		<0,001		<0,001		<0,001	

* Identical letters on the horizontals indicate no significant difference, different letters indicate a significant difference (p<0.05)

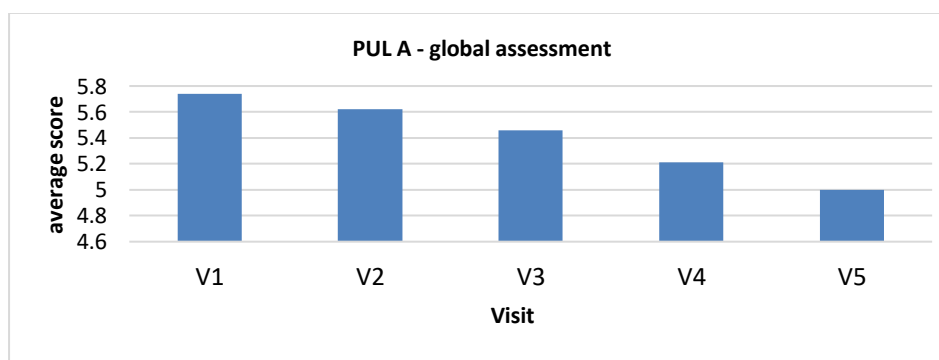


Figure 46. Dynamics of average values of the PUL-A indicator by visits

- For **PUL A**, there is a significant downward trend in the sample as a whole and in almost all groups (except group 3). In all five visits, the mean test scores in the group walking more than 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group.

2.8. Dynamics and comparative analysis of upper limb function test (PUL) scores for high level shoulder - PUL B, PUL C, PUL D and PUL E by group.

From the comparative analysis of the indicators concerning the high shoulder level **PUL B - shoulder abduction to shoulder height, PUL C - shoulder abduction above shoulder height, PUL D - shoulder flexion to shoulder height and PUL E - shoulder flexion above shoulder height** it is clear that (Table 15, Figure 47):

Table 15. Comparative analysis of PUL-B, C, D, and E indicators by groups.

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL B - shoulder abduction to shoulder height	Total		3.54 ^{ad}	0,68	3,54 ^a	0,68	3.36 ^{bd}	0,96	3,15 ^c	0,99	2,95 ^c	1,28
	1		3,27 ^a	0,88	3,20 ^a	0,86	2.80 ^{bd}	1,21	2.67 ^{cd}	1,29	2,27 ^c	1,49
	2		3.69 ^{ac}	0,48	3.69 ^{ac}	0,48	3,62 ^a	0,65	3.38 ^{bc}	0,65	3.23 ^{ac}	1,17
	3		3,78 ^c	0,44	3,89 ^a	0,33	3,89 ^a	0,33	3.56 ^{ac}	0,53	3.44 ^{bc}	0,53
	5		3,17 ^a	0,79	3,17 ^a	0,79	2,78 ^b	1,11	2,67 ^b	1,19	2,17 ^c	1,47
	6		3.86 ^{ac}	0,36	3.86 ^{ac}	0,36	3.86 ^{ac}	0,36	3,57 ^b	0,51	3.62 ^{bc}	0,50
	P		0,006		0,006		<0,001		0,006		<0,001	
PUL C - shoulder abduction above shoulder height	Total		3,46 ^a	0,72	3,49 ^a	0,79	3,36 ^a	0,96	3,21 ^b	1,00	2,90 ^c	1,27
	1		3,13 ^{ad}	0,92	3,13 ^a	1,06	2.87 ^{bd}	1,25	2,60 ^c	1,24	2,27 ^c	1,49
	2		3,69 ^a	0,48	3,69 ^a	0,48	3,62 ^a	0,65	3,54 ^a	0,66	3,15 ^a	1,21
	3		3.67 ^{ac}	0,50	3,78 ^a	0,44	3,78 ^a	0,44	3.67 ^{ac}	0,50	3.33 ^{bc}	0,50
	5		3,17 ^a	0,86	3,11 ^a	0,96	2.78 ^{be}	1,11	2.61 ^{ce}	1,14	2,06 ^d	1,39
	6		3,71 ^a	0,46	3,81 ^a	0,40	3,86 ^a	0,36	3,71 ^a	0,46	3,62 ^a	0,50
	P		0,055		0,022		<0,001		<0,001		<0,001	
PUL D - shoulder flexion to shoulder height	Total		3,41 ^a	0,72	3,41 ^a	0,72	3,28 ^a	0,97	3,21 ^a	1,06	2,87 ^b	1,28
	1		3,13 ^a	0,92	3,07 ^a	0,88	2,87 ^a	1,25	2,73 ^a	1,39	2,27 ^b	1,53
	2		3,46 ^a	0,52	3,54 ^a	0,52	3,38 ^a	0,77	3,38 ^a	0,77	3,15 ^a	1,21
	3		3,78 ^a	0,44	3,78 ^a	0,44	3,78 ^a	0,44	3,67 ^a	0,50	3,22 ^b	0,44
	5		3,11 ^a	0,83	3,06 ^a	0,80	2.72 ^{be}	1,13	2.61 ^{ce}	1,24	2,06 ^d	1,43
	6		3,67 ^a	0,48	3,71 ^a	0,46	3,76 ^a	0,44	3,71 ^a	0,46	3,57 ^a	0,51
	P		0,039		0,011		0,001		0,002		<0,001	
PUL E - shoulder flexion above shoulder height	Total		3.46 ^{ae}	0,68	3,46 ^a	0,76	3.28 ^{be}	0,97	3,10 ^c	1,05	2,79 ^d	1,30
	1		3.27 ^{ad}	0,88	3,13 ^a	0,99	2.87 ^{bd}	1,25	2,60 ^c	1,30	2,20 ^c	1,47
	2		3,54 ^a	0,52	3,62 ^a	0,51	3,38 ^a	0,77	3,31 ^a	0,85	2,92 ^a	1,32
	3		3.67 ^{ac}	0,50	3.78 ^{ac}	0,44	3,78 ^a	0,44	3.56 ^{ac}	0,53	3.33 ^{bc}	0,50
	5		3,17 ^a	0,79	3,11 ^b	0,90	2,72 ^c	1,13	2,44 ^d	1,15	1,89 ^e	1,37
	6		3,71 ^a	0,46	3,76 ^a	0,44	3,76 ^a	0,44	3,67 ^a	0,48	3,57 ^a	0,51
	P		0,032		0,019		0,001		<0,001		<0,001	

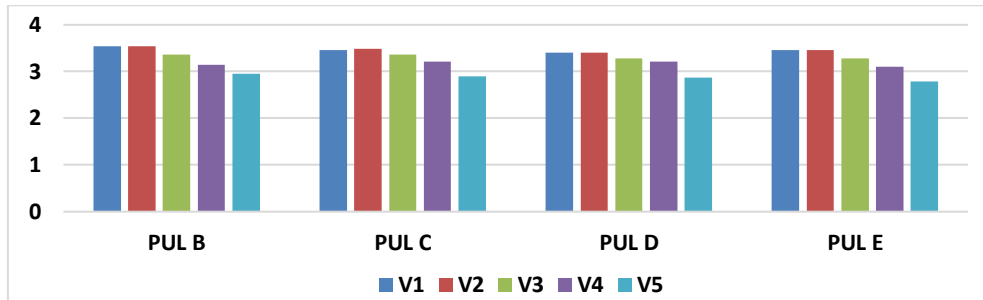


Fig. 47 Dynamics of mean values of PUL-B, C, D, and E indicators by visits

- There was a significant downward trend in **shoulder abduction to shoulder height, PUL B**, and **above shoulder height PUL C**, which was observed in the sample as a whole and in almost all groups (except groups 2, 3, and 6). In all five visits, the mean values in the group walking over 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- For **shoulder flexion to shoulder height PUL D** the trend was again downward, which was statistically significant in the sample as a whole and almost all groups (except groups 2 and 6). Across all five visits, the mean test values in group 6 were significantly higher than those of group 5;
- For the **shoulder flexion above shoulder height PUL E**, there was a significant decreasing trend in the sample as a whole and in almost all groups (except groups 2, 3 and 6). Across all five visits, the mean test values in the group walking more than 350 m were statistically significantly higher than those of the less mobile group.

2.9. Dynamics and comparative analysis of the upper limb function assessment test (PUL) scores for mid-level elbow - PUL I, PUL I - time, PUL J and PUL J - time, by group.

The comparative analysis of the indicators concerning the high middle level - elbow (Figure 48, Table 16) shows that:

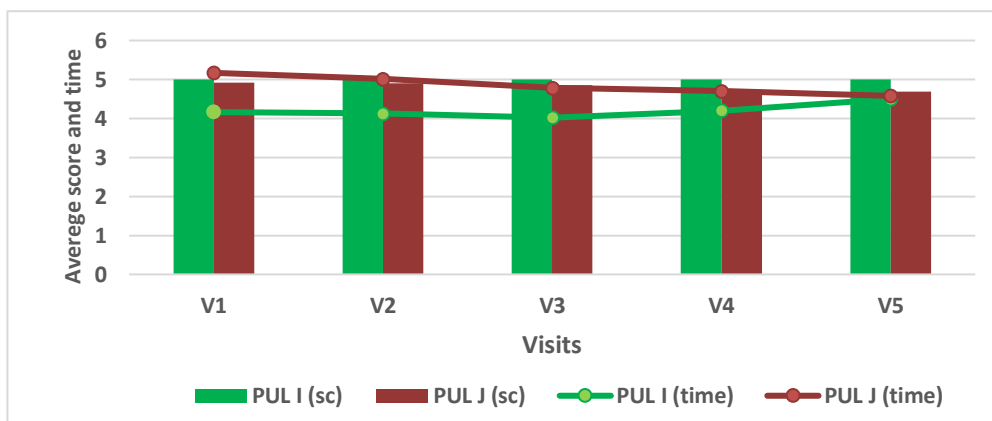


Figure 48. Dynamics of average values of PUL-I and I-time, J-time, and J-time indicators by visits

Table 16. Comparative analysis of PUL I and I-time, PUL J and J-time indicators.

Indicator	Group	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL I - lifting light cans	Total	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	1	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	2	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	3	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	5	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	6	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PUL I - time for lifting light cans (seconds)	Total	4.17 ^{ac}	0,86	4.13 ^{ac}	1,05	4.02 ^{bc}	1,22	4.20 ^a	1,53	4.50 ^a	2,35
	1	4.25 ^a	0,88	4.57 ^{acd}	1,23	4.68 ^a	1,52	5.05 ^{bd}	2,06	5.73 ^c	3,21
	2	4.23 ^a	1,02	3.85 ^{ac}	0,76	3.69 ^{bc}	0,86	3.74 ^{ac}	0,83	3.88 ^{ac}	1,46
	3	3.90 ^a	0,62	3.61 ^a	0,45	3.31 ^a	0,41	3.49 ^a	0,54	3.47 ^a	0,46
	5	4.22 ^a	0,88	4.43 ^a	1,14	4.56 ^a	1,43	4.86 ^a	1,96	5.66 ^b	3,03
	6	4.12 ^a	0,85	3.88 ^a	0,91	3.55 ^b	0,75	3.63 ^b	0,66	3.51 ^b	0,64
	P	0,799		0,045		0,013		0,009		0,001	
PUL J - lifting heavy cans	Total	4.92 ^a	0,48	4.90 ^a	0,64	4.85 ^a	0,71	4.74 ^a	1,12	4.69 ^a	1,15
	1	4.80 ^a	0,77	4.73 ^a	1,03	4.60 ^a	1,12	4.33 ^a	1,76	4.20 ^a	1,78
	2	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00
	3	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00
	5	4.83 ^a	0,71	4.78 ^a	0,94	4.67 ^a	1,03	4.44 ^a	1,62	4.33 ^a	1,64
	6	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00	5.00 ^a	0,00
	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PUL J - lifting heavy cans time (seconds)	Total	5.17 ^a	1,37	5.01 ^{ac}	1,29	4.78 ^{ac}	1,39	4.70 ^{bc}	1,40	4.58 ^{bc}	2,02
	1	4.92 ^a	0,99	4.96 ^a	1,08	4.89 ^a	1,30	5.09 ^a	1,59	5.40 ^a	2,31
	2	5.59 ^{ac}	1,67	5.22 ^{ad}	1,47	4.83 ^{bc}	1,46	4.65 ^{bd}	1,57	4.59 ^{ab}	2,07
	3	4.53 ^a	0,85	4.33 ^a	0,58	4.08 ^{ac}	0,72	4.13 ^{ac}	0,87	3.38 ^{bc}	1,16
	5	5.05 ^a	1,15	5.16 ^a	1,25	5.27 ^a	1,36	5.45 ^a	1,64	5.84 ^a	2,36
	6	5.26 ^a	1,53	4.90 ^a	1,33	4.44 ^b	1,33	4.17 ^b	0,91	3.68 ^c	1,09
	P	0,685		0,210		0,031		0,009		0,002	

- No variation or dynamics were observed in the **PUL I (lifting light cans)** indicator - all patients at all five visits received only the score 5;
- **PUL I - time (lifting light cans, time in seconds)** - the entire sample showed a decreasing trend until the third visit and an increase in the last two visits. In group 1, the trend of increase was found throughout the observation period and in group 2 the dynamics resembled that of the whole sample. In group 3, no significant dynamics were found. In group 5, the trend is statistically significantly upward, and in group 6, the trend is downward. Statistically significant differences between the two groups were observed at all visits after the first visit, with group 5 having the higher mean values;
- There were no significant trends or differences in **PUL J (lifting heavy cans)**, and in groups 2, 3, and 6, all patients received a score of 5 throughout follow-up;
- For the **PUL J - time (lifting heavy cans, time in seconds)** indicator, there is a significant decreasing trend, which is observed in the sample as a whole as well as in groups 3 and 6, while in group 5 the trend is for an increase. For visits 3, 4 and 5, the mean values in the group walking up to 350 m were statistically significantly higher than those of group 6.

2.10. Dynamics and comparative analysis of the upper limb function test (PUL) scores for mid-level - PUL K, PUL K-time, PUL L and PUL L-time by groups.

Table 17. Comparative analysis of PUL K and K-time, PUL L and L-time indicators

Indicator	Group	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
PUL K - stacking 5 light cans	Total	4,00 ^a	0,00	3,95 ^a	0,32	3,95 ^a	0,32	3,87 ^a	0,57	3,74 ^a	0,82
	1	4,00 ^a	0,00	3,87 ^a	0,52	3,87 ^a	0,52	3,67 ^a	0,90	3,33 ^a	1,23
	2	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
	3	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
	5	4,00 ^a	0,00	3,89 ^a	0,47	3,89 ^a	0,47	3,72 ^a	0,83	3,44 ^a	1,15
	6	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
P		-		-		-		-		-	
PUL K - time for stacking 5 light cans (seconds)	Total	5,86 ^{ac}	1,22	5,64 ^{ac}	1,91	5,62 ^a	1,28	5,77 ^{bc}	1,34	5,90 ^{ac}	2,08
	1	5,60 ^{ac}	1,10	5,78 ^{ac}	1,61	5,62 ^a	1,15	5,84 ^{bc}	1,46	6,18 ^{ac}	2,32
	2	6,11 ^a	1,56	5,50 ^a	1,45	5,80 ^a	1,72	6,10 ^a	1,65	5,98 ^a	2,68
	3	5,63 ^a	0,84	4,87 ^a	1,74	5,18 ^a	0,67	5,28 ^a	0,53	5,43 ^a	0,66
	5	5,92 ^a	1,58	5,83 ^{ad}	1,64	6,01 ^a	1,50	6,31 ^b	1,79	7,01 ^{cd}	2,82
	6	5,82 ^{ac}	0,94	5,52 ^{bc}	2,10	5,37 ^b	1,08	5,42 ^{bc}	0,79	5,15 ^b	0,83
P		0,183		0,408		0,029		0,095		0,022	
PUL L - stacking 5 heavy cans	Total	3,82 ^a	0,64	3,79 ^{ac}	0,73	3,77 ^{acd}	0,81	3,72 ^{bc}	0,92	3,56 ^{bd}	1,07
	1	3,53 ^a	0,99	3,47 ^{ac}	1,13	3,40 ^{ac}	1,24	3,27 ^{bc}	1,39	3,07 ^{ac}	1,44
	2	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	3,77 ^a	0,83
	3	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
	5	3,61 ^a	0,92	3,56 ^{ac}	1,04	3,50 ^{acd}	1,15	3,39 ^{bc}	1,29	3,06 ^{bd}	1,43
	6	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00	4,00 ^a	0,00
P		0,381		0,381		0,381		0,240		0,078	
PUL L - time for stacking 5 heavy cans (seconds)	Total	7,27 ^a	1,97	6,81 ^a	1,99	6,54 ^a	1,58	6,70 ^a	1,56	6,72 ^a	2,42
	1	6,46 ^a	1,14	6,72 ^a	1,40	6,62 ^a	1,67	6,82 ^a	1,91	7,12 ^a	2,67
	2	7,99 ^a	2,56	7,03 ^{ac}	2,10	6,29 ^{bc}	1,49	6,50 ^{ac}	1,67	6,76 ^{ac}	3,15
	3	6,82 ^a	1,49	5,84 ^a	1,55	6,15 ^a	0,96	6,47 ^a	0,97	6,05 ^a	0,93
	5	7,38 ^{ac}	2,16	7,23 ^{ac}	2,12	7,12 ^{ac}	1,53	7,21 ^a	1,84	8,06 ^{bc}	3,27
	6	7,20 ^a	1,90	6,57 ^{ad}	1,92	6,21 ^{bdf}	1,54	6,41 ^{bd}	1,34	5,96 ^{cef}	1,33
P		0,584		0,181		0,022		0,160		0,033	

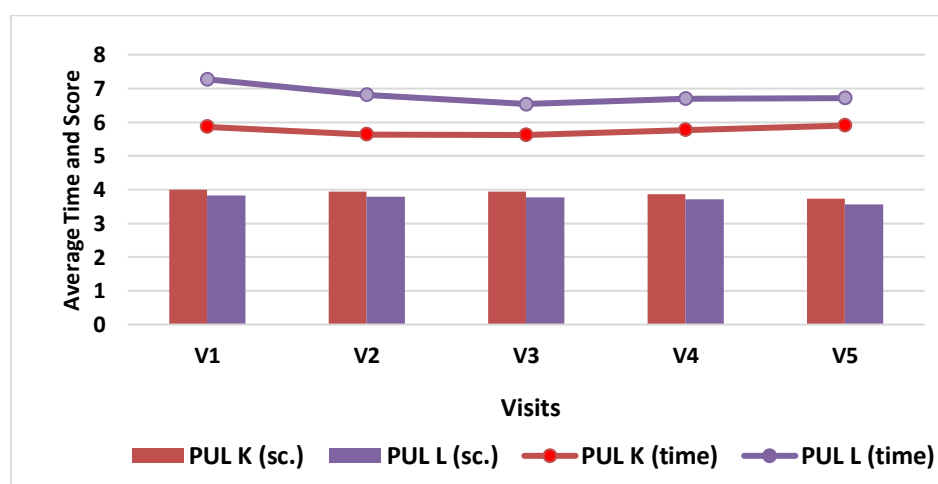


Figure 49. Dynamics of mean values of PUL-K and K-time indices, L and L-time, by visits

Comparative and dynamic analysis shows (Table 17, Figure 49) that:

- No statistically significant dynamics were observed in the **PUL K** parameter (**stacking of 5 light cans**), and patients in groups 2, 3 and 6 at all five visits received only the score 4;

- For **PUL K - time (stacking 5 light cans, time in seconds)** significant trends were observed in groups 5 and 6. In group 5 the trend is of increase and in group 6 of decrease. In visits 3, 4 and 5, the group means with walking up to 350 m were statistically significantly higher than group 6;
- For the **PUL L indicator (stacking 5 heavy cans)**, a statistically significant decreasing trend was observed only in the sample as a whole and in group 5. Patients in groups 2, 3 and 6 at all five visits received almost only a score of 4. At visit 5, with borderline statistical significance, it can be argued that group 6's mean was higher than group 5's.
- **PUL L - time (stacking of 5 heavy cans, time in seconds)** has a significant decreasing trend, which is only observed in group 6. In visits 3 and 5, the mean values in the group with walking up to 350 m are statistically significantly higher than those of group 6.

2.11. Discussion

In terms of FVC%, the significant decline in the group walking up to 350m at visit 5 (76.16%) compared to the previous four can be explained by the greater age of disease or delayed diagnosis, entrenched motor deficit and progression of muscle weakness. 5-visit is the final score that falls in the second year of follow-ups. This coincides with the transition of the disease into the next stage of its evolution. These results are analogous to those found by other authors (*Vincken WG et al., 1987; Brooke MH et al., 1989; Simonds AK et al., 1998; Phillips MF et al., 2001*), confirming the importance of increasing inactivity and declining muscle strength as factors contributing to the development of restrictive-type respiratory disorders with decreasing FVC% and FEO1% values in the late ambulatory and early non-ambulatory stages. On the other hand, the retention of FVC% for the first four evaluations (overall mean of 88.78% at the initial evaluation to 88.22% at the fourth evaluation) indicates that the therapeutic interventions performed led to the stabilization of the condition. The latter was most true for the group walking over 350m, where there was no such respiratory decline and FVC% values were significantly higher, 94.35% at the first assessment to 94.93% at the fourth assessment. In the therapeutic groups, the values of this indicator showed a marginal decline over the entire study period: 99.66% at the first assessment and 98.71% at the final assessment.

Regarding the FEV1 results, we even observe a sustained stabilization in the group walking over 350m. - 99.99% at the first visit and 100.94% at the end of the two-year period (*Griggs RC., 1990*).

These data support the claims of *Shahrizaila (2006)*, and *Mayhew AG (2022)* that respiratory index values do not show a significant decrease in patients in whom the age of onset and functional decline are lower (*Shahrizaila N et al., 2006; Mayhew AG et al., 2022*).

As a comprehensive test informing the ambulatory status (ability to ambulate) of patients with DMD, **the NSAA score** showed a decline that was reliable for the entire sample. The mean scores of all groups for the entire study period decreased by an average of 5 points, from 17.95pts at the first assessment to 12.67pts at the final assessment (Range corresponding to good mobility in a community setting with lack of skills such as jumping

and hopping, use of assistance in standing from sitting to standing, which may be due to reduced ROM in the ankle joints). The decline in mean scores was less pronounced in patients undergoing all three therapies. Their initial mean scores were significantly higher than those of the other groups and remained stable until the middle of the study period, after which they also showed a gradual decline (from 21.78 pts at the initial score to 16.78 pts at the final score). This is most likely due to the modifying effect of the triple treatment (on the course of the disease), the preservation of motor abilities (standing from a chair, standing on one leg, climbing stairs), and the ability to walk independently over medium distances. The lowest mean scores were observed in groups 1 and 5: in patients undergoing UT (group 1) - from 14.20pts at the first assessment at the end of the two-year period, they dropped to 8.40pts (Limited mobility-independent gait with difficulty in ascending and descending stairs; limitations in ankle joint ROM affecting the other time tests), and in patients walking up to 350m. (Group 5), the mean baseline scores were twice as low, dropping from 9.67pts at the start of the study to the ambulatory critical score of 4.72pts (severely restricted mobility - restricted standing, difficulty rising from chair, restricted gait, possibly inability to rise from floor and climb stairs). In a study of 761 DMD patients, *Stimpson G, (2024)* reported similar results of a mean decline of 2pts. per year. A decline of more than 2pts. (in the previous year), such as was observed in the second year and in our study, can be seen as a decreasing trend that suggests specific complications of the disease and helpsto form specific recommendations for therapy. The significance of the 3.5pts decline should be viewed as a clinically important difference that advances loss of function or the onset of an important functional change (e.g., acquisition of compensatory movements)(*Mayhew AG et al., 2013; Narayan S et al., 2022; Mayhew A et al., 2023; Gupta A et al., 2023; Stimpson G et al., 2024*).

The 6-Minute Walk Test (6MWT) is a sensitive marker for global assessment of ambulatory function (walking ability) and a predictor of early disability in NMD patients. The results of the analysis of this indicator showed a trend of statistically reliable decline in all groups studied. The initial values of this indicator served to form the two main functional groups of patients in our study: group 5 - walking up to 350m and group 6 - walking over 350m. In confirmation of this, the results of patients in group 6 showed statistically significantly higher values than those of patients in group 5. Overall, for the whole sample, the mean distance walked in 6 minutes ranged from 311.69m at the first assessment to 225.26m at the end of the study, which is consistent with the analogues described by *Mayhew AG et al, (2022)*. The decline in mean metres for patients in group 5 (walking up to 350m at initial assessment) was 90.5m with a decreasing trend of approximately 20m at each subsequent visit over the entire two-year study period (from 182.94m at initial assessment to 92.44m at final assessment). At the beginning of our study, the number of non-ambulatory patients (patients unable to walk independently) in the group walking up to 350 metres was five, with a total of 10 (five more) patients losing their independent gait during this period. A similar decline of 82.95 metres was reported in group 6 (walking over 350m at initial assessment), where the mean of 422.05 metres at initial assessment dropped to 339.10 metres at the final assessment. Two of the patients lost their independent gait, and 12 of the 21 patients in this group retained their ability to walk over 350 m by the end of the study period (Tables 9 - 11).

Analysis of quantitative and qualitative functional tests showed preservation of functional independence, the extent of accessory muscle use, and selective involvement of different muscle fiber types over time. The **Rise from floor** and **10-meter Walk/Run** are time sensitive functional tests (TFT), items of the NSAA scale (*Miller NF et al., 2020*), which in our study we will examine in detail as score and time. The **Rise from floor** score is equivalent to an assessment of the Gowers phenomenon, reflecting the degree of the lower limb and pelvic girdle musculature involvement. The results of the overall mean **scores** of all 40 patients studied on the indicator across groups showed relative stability over time, ranging from 3.10 to 2.49 on average. The lowest trend of statistically reliable decline in these scores was observed in the group of patients walking over 350m (n=22). Their scores of 4.00pts showed an initial minimal decline, in retention at the interim visits with a subsequent decline to 3.38pts at the end of the two-year period. 8 (36%) of the patient group showed an inability to complete the task set for them at the last assessment. In the group walking up to 350m (n=22), the initial score started at 2.06pts (which represents rising from the floor to standing with all elements of the Gowers manoeuvre using a chair, in less than 30s) and dropped to values of 1.44pts, bordering on inability. Of the 18 patients in the 5-group, only 8 (44.4%) demonstrated the ability to perform this task at the initial assessment and only 2 (11.1%) of them could get up from the floor at the end of the two-year period. In the analysis of the **Time to Rise from floor** indicator, we found that of all 40 patients studied, 30 (75%) were able to complete the task at the first assessment and 17 (42.5%) were able to complete it at the last assessment, at the end of the study period. Expectedly the results of the **time to Rise from floor** (measured in seconds) show a decreasing trend from the middle of the study period for the whole sample, and for the group of patients walking more than 350m only it is insignificant (from 5.77s at the first assessment, the time needed to get up from the floor increased to 6.49s after two years). For those walking up to 350m, the time taken to rise from floor doubled from 5.99s (similar to the initial values of group 6) to 11.00s at the last assessment, data similar to that quoted by *Stimpson G, (2024)*.

Quantitative tests of speed, such as the **10m run/walk** for example, are some of the most sensitive and are affected first, and to the greatest extent. The 10m run/walk time (measured in seconds) showed a steady downward trend throughout the study period. Overall, the mean times across all groups of 6.75 sec. at the initial assessment increased by about 30% at each interim visit to 10.19 sec. at the final assessment over two years. The mean times for the group of patients walking up to 350m were approximately twice as high (10.02 - 15.81sec) as those of the group walking over 350m (5.38 - 7.83sec), and this trend persisted across the five visits. Similar mean results were reported by *Mazzone E et al, (2010)*; *Stimpson G et al, (2024)* in their studies. When the results were analysed, it was found that out of a total of 40 subjects (5 non-ambulatory and 35 able to complete the test initially) over the two-year study period, seven of the subjects lost the ability to walk 10 metres independently. Contrary to time, the mean **10m run/walk scores** showed a statistically reliable decreasing trend. On average for all groups the score decreased from 4.05 to 3.38pts. over the entire period. The only exception to this trend is Group 3, where the mean scores across the five visits changed marginally from 4.44 to 4.22pts. (Tables 12 - 14).

About the results of the tests for **ascent and descent of 4 stairs** (Table 15), giving information on the degree of involvement of the proximal musculature of the lower limbs, the extensors of the knee joint and the flexors of the foot, as well as the development of characteristic compensatory mechanisms, the results showed:

- Twenty-six (65%) of the patients in the cohort were able to complete the 4-stairclimb test. For patients in all groups, the time (mean 5.85 increased to 10.31s) to complete this activity increased after the third visit (end of the first year of our study). The exception in terms of time was the group walking up to 350m, in whom the dynamic increase in time was relatively uniform from the beginning (11.23s) to the end (17.80s) of the study period. This can be explained by the initial functional deficit of the patients, and the more severe and early involvement of the hip flexor musculature. Contrary to the time indicator, the results of the evaluations showed a decreasing trend (mean from 3.38 to 2.72s) in all groups, especially at the end of the first year of the two-year period studied. In the group walking more than 350m, the scores of this task showed a minimal decrease (from one point - 4.71 - 3.81pts.) only at the end of the period. This is due to the function preserved over time, requiring the involvement of fewer compensatory mechanisms. Depending on the therapy administered, the performance score on this task remained almost unchanged for the entire period in the triple therapy group, confirming the treatment effect, preservation of strength and function (Tables 15, 16).

- The results of the **time analysis and the estimation of the descent of 4 stairs** in the group walking up to 350m showed low initial values - an average of about 2pts. Patients used many compensatory mechanisms due to the marked functional deficit. In the initial three visits, the values drop slowly, but on the fourth and fifth visits almost to impossibility (mean 1.33pts.). In the group walking more than 350m, from baseline values of about 5pts (alternative descent with minimal support), which were relatively maintained until the fourth visit at the end of the study, the value dropped to an average of 3.67pts., corresponding to preserved function with a tendency to weaken the gluteal and extensor musculature of the thigh (Tables 15, 17).

Analysis of our study results shows a decline similar to that given by other authors (*Mayhew A et al., 2011; Ricotti V et al., 2016; Mazzone E et al., 2016; Goemans N et al., 2020*), which may serve as a predictor of disease progression and loss of function.

Manual Muscle Testing is a test to assess the degree of muscle weakness, a leading clinical symptom affecting physical function in patients with DMD. Performed according to the requirements of standard starting position, gravity, manner and location of manual resistance, our study included all 40 patients from the therapeutic and functional groups. To analyze the MMT scores more accurately, we converted integers and + and - signs to decimal numbers (*Kendall FP et al., 1993*).

The analysis of the most affected muscle groups of the upper limbs discussed in Figures 20 - 25 shows:

- **MMT of abduction at the shoulder joint** (Figure 20, 21): the data from the analysis show a trend of gradual decline in the whole sample. The values of the scores in the right and left shoulder joints were similar in all groups. The minimal differences of the higher

scores in the right shoulder joint probably are because in most of our patients this is the dominant arm. Overall, over the entire study period, the lowest scores were observed in group 1 (3.90 to 3.43 on the right and 3.81 to 3.34 on the left) and group 5 (3.65 to 3.07 on the right and 3.63 to 3.09 on the left). Only the scores of patients walking more than 350m from baseline (4.45 on the right and 4.36 on the left) to the end of two-year period (4.01 on the right and left) remained above an MMT score of 4, equivalent to 75% of normal muscle strength.

- **MMT of flexion at the elbow joint** (Figures 22, 23): a decrease in the scores of this indicator was observed in all groups. The greatest decrease in scores after the third visit affecting functionality was observed in the group of patients walking up to 350m (from 3.48 to 2.95 on the right and from 3.44 to 2.79 on the left). As expected, patients in group 6 showed the highest scores and the most insignificant decrease in terms of functionality (from 4.41 to 3.97 on the right and from 4.41 to 4.00 on the left). In all other groups, the final score remained above 3+ on the MMT. This score represents an antigravity movement with minimal resistance exerted or just above the functional movement threshold, which is of great importance for performing many ADLs (e.g., eating).

- With MMT of **the elbow joint extension** (Figures 24, 25) as the main extensor muscle and one of the muscles of the upper arm most affected early in the course of the disease, the analysis of the results of m. triceps brachii showed a slow, gradual decline in the scores of this parameter. We report the highest similar, initial scores in the groups of patients walking over 350m (4.22 on the right and 4.23 on the left), followed by group 2 (4.11 on the right and 4.12 on the left). In group 5, walking up to 350m, the scores from the beginning (joint extension 3.45 on the right and 3.51 on the left) decreased smoothly to 3.03 for right and left elbow.

The MMT analysis of the lower limbs in Figures 26-31 shows that:

- **MMT of abduction at the hip joint** (Figures 26, 27): the statistics show initially low mean values of the examined musculature in the whole sample. Critically low for functionality are the mean values of the scores in the group of patients walking up to 350m. In these patients, the trend of a gradual decline was maintained from the initial (2.87 on the right and 2.82 on the left) to the final scores (2.35 on the right and 2.44 on the left) over the study period. About the therapy administered, the most rapid decline in scores after the fourth visit was observed in the group of patients on triple therapy (from 3.59 to 2.81 on the right and from 3.51 to 2.85 on the left).

- **MMT of knee joint extension** (Figures 30, 31): the smallest and slowest decrease in the values of the scores was found in the group of patients walking over 350m (from 4.38 to 3.81 on the right and 4.35 to 3.82 on the left) followed by the group of triple therapy patients. Impacting on function were the scores of group 5 - walking up to 350m, which dropped from 3.11 to 2.74 on the right and from 3.20 to 2.81 on the left. At such values of the scores, the degree of muscle weakness can be defined as insufficient to perform antigravity movement. The major responsible for force production m. quadriceps femoris contains approximately 48% type II fibers, in which elevated reactive oxygen or nitric oxide levels can lead to contractile dysfunction, subsequently causing muscle weakness in patients with DMD.

- **MMT of knee joint flexion** (Figures 28, 29): analysis of MMT scores shows a trend of decreasing scores throughout the period, similar to the muscle groups previously studied. Notable are the higher initial scores of groups 2, 3 and 6. The lowest scores were in the group walking up to 350m. The downward trend of the mean scores and the rate of decline in scores

throughout the period was the same for both sides (3.63 to 3.03 on the right and 3.66 to 3.03 on the left). Only for the group walking over 350m did the final scores stay above 4 (from 4.55 to 4.04 on the right and from 4.51 to 4.08 on the left). The involvement of the muscles of knee flexion occurred chronologically later in the course of the disease compared with the other groups studied. Early involvement of the contributes a major role in accelerating the progression of flexor weakness. Biceps femoris, followed by m. semitendinosus, m. semimembranosus and m. triceps surae, whose fibers are replaced by adipose tissue earliest in the dystrophic process (Akima H et al., 2012).

The results of our study show a non-linear longitudinal trend of a continuous increase in muscle weakness in different muscle groups with age and disease progression, similar to those described by other authors (Buckon CE., 2022; Leon M, 2023). These data support the contention that the proximal lower limb musculature is affected earlier and more severely as well as that, the progression of muscle weakness leads to changes in functional status and impaired quality of life in patients with DMD (Hough CL et al., 2011; Samosawala NR et al., 2016).

The quantitative assessment of muscle strength by Hand-Held Dynamometry (HHD) gives objective information about the strength in the most affected muscle groups. We included patients from all groups (n=40) in the study. We measured strength using a *MicroFet2* handheld dynamometer in kilograms. We performed the study according to standardized protocols, according to which each test movement was performed from a gravity-neutralized position during isometric muscle contraction (van der Ploeg RJ et al., 1991; Andrews AW et al., 1996).

The analysis of quantitative muscle strength assessment group is presented in Table 20:

- **Abduction in the right shoulder joint:** statistics show a significant decrease in the second visit compared to the first in walkers up to 350m, but in terms of patient functionality these values are sufficient to perform antigravity movement with small deviations without applied value (from 3.53 - 2.79kg). In the group walking over 350m, there is even a tendency for an increase in muscle strength, and in the last three visits, the values are reliably higher than those of the less mobile group. The mean score of 3.99kg reached 4.30kg on the fifth visit, corresponding to a 10% increase. For self-maintenance, this force is significant and could be compared to an antigravity movement with little resistance. This difference between the two groups once again confirms that complex therapy started in time can not only preserve function but also upgrade it (Figure 32).

- **Flexion in the right elbow joint:** in the groups with KT and walking up to 350m the decrease was the most pronounced - from 4.10kg at the beginning of the study period it decreased to 3.32kg, indicating strength sufficient to perform antigravity movement with progressive muscle weakness. It is important to note here that flexion at the elbow joint is most affected by contractures. This decline may be due to forming contractures that interfere with movement, especially as regards the right arm, which in most cases is dominant. Usually, contractures occur with overuse or poor positioning, especially in patients in the late ambulatory phase or who have lost the ability to walk. This is confirmed by the fact that the mean values for all five visits were significantly higher for the group walking over 350m (Figure 36).

- **Right elbow joint extension:** Muscle strength at baseline was lower than flexion, averaging 3.10kg for extension vs 3.61kg for flexion. Here the reduction in average values is small, less than 5-10% of muscle strength. It is noteworthy that here the differences between the more mobile and less mobile groups are negligible. The extensor musculature, being proximal, is most likely to be affected early, but unlike the flexors and pronators it is less important for self-care and less overused. It is possible that the extensor group is affected before the flexor group and this reduces the difference between the two groups (Figure 34).

- **Abduction in the right hip joint:** There was a mixed significant trend, with muscle strength increasing in those walking over 350m and decreasing in the other group (albeit with statistically insignificant differences between the two groups). We believe that this may be due to the later onset of treatment and initial functional decline, as suggested by the data of *Beenakker EA et al., (2005)* (Figure 38)

Regarding the therapy administered, for both abductions in the right shoulder joint, the highest quantitative values were observed in group two (KT and CS therapy), followed by group three for the abductors. For these groups, metrics were stable over time for abduction and decline in flexion.

Patients undergoing KT and CS therapy (group 2) had the highest mean values for right elbow joint extension. The same was true for the right hip joint. We believe that this is possibly due to the protective effect of corticosteroid therapy with prolonged use (*Brussock CM et al., 1992; Escolar DM et al., 2001; Fowler WM Jr et al., 1995; Merlini L et al., 2002; Vandervelde L et al., 2009; Pizzato TM et al., 2014*)

- **Abduction in the left shoulder joint** (Figure 33): the statistics show a slow downward dynamic on the fourth and fifth visit only in the group walking up to 350m (from 3.49 - 2.83kg). A similar decline would be expected in patients in the late ambulatory and early non-ambulatory phases (between 8 and 11 years), and would probably not yet have significantly affected functionality then (*Stuberg WA et al., 2006; Pizzato TM et al., 2014*). In contrast to the previous group, in patients walking more than 350m the mean values remained high, and stable from the middle (mean 4.31kg) to the end of the study period (mean 4.33kg). The large difference between the two groups confirms the relationship between age, start of therapy and disease course.

- **Flexion in the left elbow joint:** In all groups except group 2 (KT and CS therapy), although slow, a progressive decline was observed from the beginning to the end of the study period. In the more mobile group, mean strength values remained stable for the whole period (from 3.80kg at the beginning to 3.56kg at the end) and significantly higher than the group walking up to 350m (from 2.96 - 2.06kg). This could be explained by disease progression and early elbow joint involvement after motor decline (Figure 37).

- **Left elbow joint extension:** baseline muscle strength in the group walking up to 350m (mean 2.57kg) was lower than that of the more mobile group (mean 3.44kg), and the trend of this difference persisted until the last assessment. The dynamics of a slow, gradual decline was observed in all groups over the whole period. Probably because the proximal muscle groups are affected earlier, and the left arm is usually non-dominant and less used in daily life (Figure 35).

- **Abduction in the left hip joint:** in the group of walkers over 350m there was a trend of increasing muscle strength on the third visit and a divergent significant trend of decreasing

muscle strength in walkers below 350m. The later onset of treatment and the functional decline formed could be a possible reason for this trend. Similar data have been described by *Beenakker EA et al, (2005)* (Figure 39).

Regarding the therapy administered, the statistics are contradictory. For left shoulder abduction, the KT and CS group outperformed the triple group at visits 2, 4 and 5, whereas the reverse was true at the other two visits. These data do not allow us to detect any certain pattern over time. On the other hand, the superiority in visits 4 and 5 in the dual-therapy group may indicate a trend for the future. The same is true for flexion in the left elbow joint, where sustained results are highest in group two.

On the one hand, significant differences were observed between groups 1 and 2, and 1 and 3; on the other hand, the highest mean was in the KT and CS group, and the lowest in the group with all three treatments. We have no explanation for why the group with supplemented gene therapy did not produce better results than the combination of KT with CS. The only explanation for this fact could lie in the possibility that gene therapy might work at a later stage here.

- **Extension in the right and left knee joint** muscle strength was statistically significantly higher in the group walking over 350m for all five visits. For walkers below and above 350m and group 3, there was a trend for a decrease in strength in right knee joint extension, while there was no clear trend for a decrease or increase in left knee joint extension. The differences between the left and right leg can be explained by the usual course of disease progression and the development of a characteristic compensatory pattern. The extensors of the knee joint of the dominant leg (right) bear the weight of the body, and the musculature suffers from overuse and overload, resulting in increasing weakness. The non-dominant leg habitually assumes a compensatory position of abduction and external rotation in the hip joint, extension in the knee joint, and plantar flexion in the ankle joint with increased pelvic inclination (Figs. 40,41)

- **Flexion in the left and right knee joint** showed statistically significantly higher muscle strength values in the last two (for the left knee joint) or three visits (for the right knee joint) for walkers over versus under 350m. Also, for walkers over 350m, there was an increase in performance in the last three visits. Although the flexors are subject to pseudohypertrophy the above data provides information on the preservation or improvement of strength in those starting therapy earlier with lower initial deficits (figures 42, 43).

The influence of the conducted therapy in the above muscle groups shows similar trends as in the shoulder joint abduction.

- For extension in the right and left knee joints at all visits, the highest mean value was significant for those treated with KT and CS, followed by triple therapy (no significance). The differences in these statistics, although significant, were not significant in terms of functional reserve. The same applies to right and left knee joint flexion.

Our findings of a linear decrease in muscle strength with time and disease progression in patients with DMD are consistent with data found in the literature (*Scott OM et al.,1982; McDonald CM et al.,1995*). The progressive course of this disease determines the negative impact on muscle strength in DMD patients, with relatively unchanged functional performance (*Pizzato TM, et al.,2014*).

Goniometry of dorsal flexion in the ankle joints in patients with DMD is used to monitor the progress of the disease and the effect of the therapeutic measures. Patients from all groups (n=40) were included in the study, including non-ambulatory patients with existing contractures in the ankle joints. Because patients with DMD lack limitations in the amount of plantar flexion in the ankle joints, our study included goniometry of only the dorsal ankle joint flexion. We conducted the study from the starting position - supine, using a universal goniometer.

The results of the analysis of the parameter of goniometry of dorsal flexion in the right and left ankle joints from Table 13 and Figures 44-45 show that: the mean values of the studied parameter follow a decreasing trend in all groups for the entire study period, in the right and left ankle joints. The lowest initial negative values in the right and left ankle joints were observed in the group of patients walking up to 350 m. The limitations in the volume of dorsiflexion progressed from -2.44° to -8.28° for the right and from -3.50° to -8.61° for the left ankle joints over the two-year period. Patients in group 6 had the highest baseline values, approximately twice as high for the left and right ankle joints. The decline in the ROM in this group progressed from 8.23° to 5.59° for the right and from 7.00° to 4.00° for the left ankle joint at the end of the second year. In the treatment groups, only patients in group 3 completed the study with positive degrees (2.00° for the right and 1.00° for the left ankle joint). Similar correlations between ambulatory status and the decline in ROM of dorsal flexion were found by Leon M et al, (2023) and Kiefer M, (2019).

The combination of progressive muscle weakness, loss of muscle elasticity and poor positioning are the main prerequisites for the development of temporomandibular contractures. Preservation and maintenance of the critical 0° (neutral position) at the ankle joints is of utmost importance to preserve independent gait. The progression of Achilles tendon contractures and the formation of the characteristic equinovarus foot leads to limitations in ankle joint range of motion, which negatively affects the gait of patients with DMD. This trend accelerates rapidly after loss of independent gait and transition to a wheelchair (McDonald CM et al., 1995; Skalsky AJ et al., 2012; Choi Y-A et al., 2018).

Functional tests of an applied nature are the elements of the **Performance of the Upper Limb (PUL)** module test.

A global test of upper limb function analogous to the Brook's is **PUL A** test. It showed significantly higher values for all visits in walkers over 350m (mean 6.00 to 5.67pts) with a significant downward trend in all groups except group 3 (where the decline was nonsignificant) (Table 30). These data confirm the fact that the musculature of the upper limbs is more severely affected later in the course of the disease, and the decline in their functionality accelerates after the loss of gait. Triple therapy patients for all five visits had the highest mean (5.89 to 5.67pts) followed by double therapy (5.92 to 4.92pts) (Table 14, Figure 46).

The high level-shoulder scores of the PUL test give us information on the degree of functionality of the proximal compartments of the upper limbs discussed in Table 15 and Figure 47.

- **PUL B (shoulder abduction to shoulder height)** and **PUL C (shoulder abduction above shoulder height)** also showed that the isolated application of kinesitherapy as a stand-alone therapeutic modality had a time-wasting effect in terms of strength and function, whereas the CS or CS and GT groups showed better results (with no clear significant difference between them). Here, the trend for significantly higher values of these metrics in walkers over 350m is relatively maintained over time. The values even show an increasing trend between the second and fourth visit, after which they show a slow decline. The observed reductions in PUL B (from 3.86 to 3.62pts) and PUL C (from 3.71 to 3.62pts) values are so minimal that they have no applied functional value (which is in the range between 500 and 1000g of applied weight). Our results are analogous to the described pattern of muscle involvement and early engagement of the proximal shoulder girdle muscle groups.

- **PUL D (shoulder flexion to shoulder height)** and **PUL E (shoulder flexion above shoulder height)**. The trend of decreasing values of these parameters over time was observed in almost all groups. In the group walking over 350 m, the initial higher values maintained a trend of stabilization and minimal decline immediately at the end of the study period for both PUL D (from 3.67 to 3.57) and PUL E (from 3.71 to 3.57), with no change in the final score. The tendency for a rapid dynamic decrease in the groups of patients walking up to 350m. the values of PUL D (from 3,11 -weight lifting 500g to 2,06pts. - 200g weight lifting to shoulder height) and PUL E (from 3.17 to 1.89pts. - inability to lift the weight above shoulder height) show significant limitation of functionality to the applied weight. In terms of therapy, these indicators showed the borderline significance of differences between group 1 (KT) and the other two groups with more intensive therapy. Only in the kinesitherapy group the decrease in PUL D (from 3.13 to 2.27pts.) and PUL E (from 3.27 to 2.20pts) values can be interpreted as a decrease in muscle strength (inability to lift a 500g weight to and above shoulder height). This fact is probably due to the initial motor deficit the earliest involvement of the proximal shoulder girdle musculature and the depleting effect on strength of KT methods.

The results of the following indices provide information on the degree of functionality in the upper limb mid-level elbow (Tables 16-17, Figs. 48-49). They are items analogous to the most commonly performed ADL. When analyzing the results of this level, we found that the PUL I, PUL I-time, PUL J, PUL J-time, PUL K, PUK K-time, PUL L, and PUL L-time had the greatest significance in terms of the degree of preservation of muscle strength around the elbow joint and the ability to perform ADL. The analysis of the results of the other indicators at this level did not reveal any dynamic declines that resulted in loss of functionality.

- In the analysis of the results of **PUL I (lifting 5 light cans)**, no variations and dynamics were observed in the values of all (100%) patients of the study groups (5,00pts. from the initial to the final score). This indicates that patients from the whole sample were able to act as the beginning to the end of the two-year period. Concerning therapy the **PUL I-time (lifting 5 light cans, in seconds)** performed, there was significance with a decreasing trend in the groups performing KT (from 4.25 to 5.73s) and walking up to 350m (from 4.22 to 5.66s) over the study period. The opposite trend was observed in the remaining groups, the average time required to perform this activity decreased, most significantly in group 3 (KT,

CS and from 3.90 to 3.47s), followed by group 6 (walkers over 350m-from 4.12 to 3.51s) and group 2 (KT and CS- 4.23 to 3.88s and at group) (Table 16, Figure 48).

- **The PUL J (lifting 5 heavy cans) results** for participants in groups 2 (KT and CS), 3 (KT, CS and GT) and 6 (walking over 350m) showed no significant differences or trends. In all of them, the mean score of 5.00pts indicated the ability to perform the activity throughout the 2-year period. The trend of minimal decline and similar differences in the mean scores of the groups performing KT (from 4.80 to 4.20pts.) and walking up to 350m (from 4.83 to 4.33pts.) are probably due to an initial motor deficit, but indicate stabilisation of the functional reserve over the two years period (from the beginning to the end of the study period, patients were able to lift and move four cans). **PUL J-time (lifting 5 heavy cans, in seconds)**. The results show a steady decreasing trend of the mean values in the groups with increasing intensity of the therapy in them. This was especially observed in the triple therapy groups (from 4.53 to 3.38s) and the walkers over 350m (from 5.26 to 3.68s). In patients in the groups performing KT (group 1) and walking up to 350m (group 5), the mean values were statistically significantly higher and with an opposite upward trend (from 4.92 to 5.40s for group 1 and from 5.05 to 5.84s for the group walking under 350m) (table 16, figure 48).

- **PUL K (stacking 5 light cans)**. At the initial assessment, patients from the whole sample showed the ability to perform the activity. In groups 2 (KT and CS), 3 (KT, CS and GT) and 6 (walking over 350m) no statistically significant and functional dynamics were found - the maximum score of 4.00pts. remained unchanged from the beginning to the end of the study period. Although statistically insignificantly lower, the mean differences in the groups of patients conducting KT (from 4.00 to 3.33pts.) and those walking less than 350m (from 4.00 to 3.44pts.) showed a trend of functional decline (already on the second assessment, inability to complete the task with the maximum number of points was reported, managing to pick up 4 out of a maximum of 5 cans on top of each other).

The analysis of **PUL K-time (time to stack 5 light cans, in seconds)** revealed opposite significant trends. With roughly similar initial values in the group walking less than 350 m, the trend after the second visit became upward (from 5.92 to 7.01 sec), while in the group walking more than 350 m it changed to downward (from 5.82 to 5.15) (Table 38). Regarding the applied therapies in group 2 (from 6.12 to 5.98s) and group 3 (from 5.63 to 5.43s) the decreasing trend of the mean time values was maintained and could be considered as an improvement of functionality. In group 1 (KT) the decrease in mean time values (from 6.43 to 6.18s) could be explained as maintenance and preservation of functional reserve in the presence of an initial functional deficit (Table 17, Figure 49).

- **PUL L (stacking 5 heavy cans)**. The statistically observed trend of decreasing mean scores in the groups of patients conducting KT (from 3.53 to 3.07pts) and walking up to 350m (from 3.61 to 3.06pts.) did not lead to a significant functional change (patients managed to stack 4 out of maximum 5 cans from the beginning to the end of the study period). Lack of dynamics in the mean scores was reported only in groups 6 (walking over 350m) and 3 (KT, CS and GT), where the maximum score of 4.00pts remained unchanged for the whole period. Only in group 2 (KT and CS) the decline of the maximum score from 4.00pts in the first four visits to 3.77pts at the end of the two-year period has an impact on functionality and is probably due to disease progression. **PUL L-time (time to stack 5 heavy cans, in seconds)**. In confirmation of the PUL L estimates, the results of the related **PUL L-time**

(stacking 5 heavy cans, in seconds) showed a trend of decreasing mean values in the groups of patients walking more than 350m (from 7.20 to 5.96sec) and performing KT, CS and GT (from 6.82 to 6.05sec). The opposite trend of increasing mean times in the groups conducting KT (from 6.46 to 7.12sec) and those walking less than 350m (7.38 to 8.06sec) can be explained by disease progression and the present initial motor deficit (Table 17, Figure 49).

The results of the present study support the claims of initially earlier involvement of the proximal upper limb muscles and a trend of involvement from proximal to distal level influenced by the degree of muscle weakness, age, presence of joint contractures leading to limitations in ADL (Pane M et al., 2014).

3. Quality of life (QoL)

3.1. Dynamics and comparative analysis of the DMD Functional Ability Self-Assessment Tool (DMDSAT) and Quality of Life indicators.

Figure 50. Trends in DMDSAT scores by visit

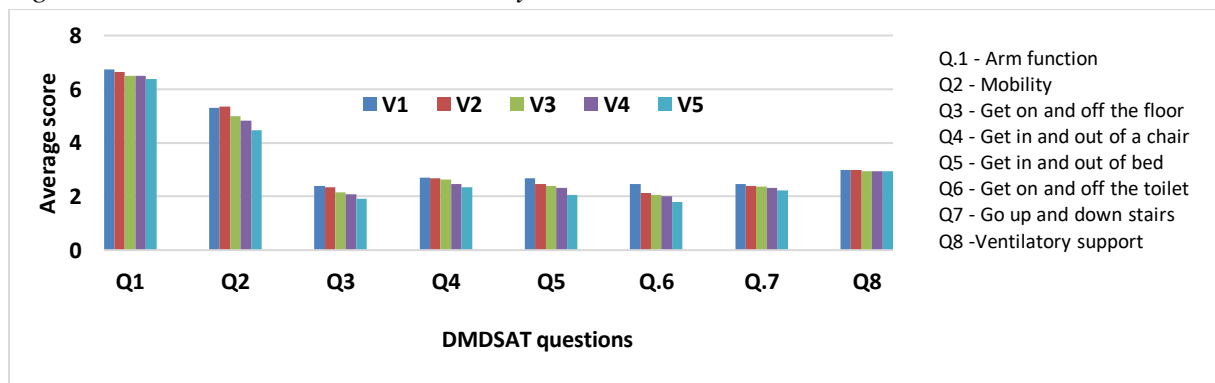


Table 18. Comparative analysis of the DMD self-assessment functional ability and quality of life (DMDSAT) (questions 1 - 2) by group.

Indicator	Gro pa	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Arm function	1	15	6,60 ^a	0,74	6,47 ^{ac}	0,92	6,20 ^{bc}	1,01	6,20 ^{ac}	1,21	6,07 ^c	1,28
	2	13	6,85 ^a	0,38	6,85 ^a	0,38	6,69 ^{ac}	0,63	6,46 ^{ac}	0,66	6,15 ^{bc}	1,07
	3	9	6,78 ^a	0,44	6,67 ^a	0,50	6,78 ^a	0,44	6,89 ^a	0,33	6,67 ^a	0,50
	5	18	6,61 ^a	0,70	6,50 ^b	0,86	6,22 ^{bd}	1,00	6,11 ^{cd}	1,08	5,78 ^c	1,31
	6	22	6,86 ^a	0,36	6,81 ^a	0,40	6,81 ^a	0,40	6,81 ^a	0,51	6,67 ^a	0,48
	P			0,411		0,366		0,095		0,020		0,060
Mobility	1	15	4,80 ^a	1,47	4,87 ^a	1,64	4,27 ^b	1,39	4,07 ^{bd}	1,49	3,60 ^{cd}	1,84
	2	13	4,92 ^a	1,66	4,92 ^a	1,44	4,85 ^a	1,63	4,54 ^a	1,76	4,38 ^a	1,56
	3	9	5,44 ^a	0,53	5,56 ^a	0,53	5,33 ^a	1,12	5,33 ^a	0,71	5,11 ^a	0,78
	5	18	4,17 ^a	1,54	4,28 ^a	1,60	3,72 ^b	1,41	3,50 ^b	1,47	3,17 ^b	1,54
	6	22	5,81 ^a	0,40	5,81 ^a	0,40	5,71 ^{ac}	0,56	5,57 ^{ac}	0,60	5,33 ^{bc}	0,86
	P			<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

As a consequence of the analysis conducted on the dynamics of self-assessed functional ability in Duchenne muscular dystrophy (questions 1-2) from Figure 50 and Table 81, it can be argued that:

- In the whole sample and patients walking up to 350 metres, statistically significant downward dynamics of the indicator "**Arm Function**" was found. For group 5, the decline started at the second visit, whereas for the sample, it only became statistically significant at the fifth visit. At the fourth and fifth visits, the mean values in the group walking more than 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- "**Mobility**" - the trend was again downward in a proportion of patients, with the best significance in the group walking less than 350 m., then in the whole sample and group 6. In all five visits, the mean values of the group walking more than 350 m. were statistically significantly higher than those of the less mobile group.

An analysis of the dynamics of Duchenne's self-reported functional ability (questions 3-7) (Figure 50 and Table 19) found that:

- "**Get on and off the floor**" - the dynamics are similar to the previous indicator, with the inclusion of therapeutic group 3. The significantly lower values of self-assessment on this indicator compared to the previous two are noteworthy. Again, across the five visits, the mean values in the group walking more than 350 metres were statistically significantly higher than those of the less mobile group;
- The indicator "**Get in and out of a chair**" - its downward dynamics, groups of expression and statistically significant differences largely coincide with those of the indicator "**Mobility**", while the absolute value of self-assessments - with those of the previous indicator.
- In the whole sample and patients walking up to 350 metres, a significant downward dynamics of the indicator "**Get in and out of bed**" was found. The decline started at visit 3 and was more pronounced in group 5. At all five visits, the mean values in the group walking over 350 m were statistically significantly higher than those of group 5;
- "**Get on and off the toilet**" - the trend is again downward in a proportion of patients, with the best significance in the group walking up to 350 m., then in the whole sample and group 6. In all five visits the mean values of the group walking over 350 m. are statistically significantly higher than those of group 5;
- "**Go up and down stairs**" - the dynamics are similar to the previous indicator, with only treatment group 5 and the entire sample included. Here again, across the five visits, the mean values in the group walking more than 350 metres are statistically significantly higher than those of the less mobile group.

Table 19. Comparative analysis of the DMD self-assessment functional ability and quality of life (DMDSAT) (questions 3-7), by group.

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Get on and off the floor	1	15	2,13 ^a	0,92	1,93 ^{ac}	0,96	1,73 ^{bc}	0,80	1,73 ^{bc}	0,80	1,47 ^d	0,83
	2	13	2,15 ^a	0,80	2,23 ^a	0,93	2,08 ^a	0,76	2,08 ^a	0,86	1,92 ^a	0,86
	3	8	2,50 ^a	0,53	2,63 ^a	0,52	2,38 ^{ac}	0,52	2,13 ^{bc}	0,35	2,00 ^b	0,53
	5	18	1,83 ^a	0,86	1,67 ^{ac}	0,84	1,44 ^b	0,51	1,50 ^{bc}	0,62	1,22 ^d	0,43
	6	20	2,65 ^a	0,49	2,75 ^a	0,55	2,60 ^{ac}	0,50	2,45 ^{bc}	0,60	2,35 ^b	0,75
	P		0,003		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Get in and out of a chair	1	15	2,40 ^a	0,83	2,40 ^a	0,83	2,27 ^a	0,88	2,00 ^b	0,85	1,87 ^b	0,83
	2	13	2,62 ^a	0,77	2,46 ^a	0,78	2,54 ^a	0,78	2,46 ^a	0,88	2,38 ^a	0,87
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,78 ^a	0,44
	5	18	2,22 ^a	0,88	2,17 ^a	0,86	2,06 ^a	0,87	1,83 ^b	0,86	1,72 ^b	0,83
	6	21	3,00 ^a	0,00	2,95 ^{ac}	0,22	3,00 ^a	0,00	2,95 ^{ac}	0,22	2,81 ^{bc}	0,40
	P		0,006		0,004		0,001		<0,001		<0,001	
Get in and out of bed	1	15	2,67 ^a	0,62	2,47 ^{ac}	0,74	2,40 ^{bc}	0,74	2,33 ^{bc}	0,82	2,07 ^d	0,88
	2	13	2,69 ^{ac}	0,63	2,69 ^{ac}	0,63	2,62 ^a	0,65	2,46 ^{bc}	0,88	2,31 ^{ac}	0,95
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,89 ^a	0,33
	5	18	2,50 ^a	0,71	2,33 ^{ac}	0,77	2,22 ^{bc}	0,73	2,06 ^b	0,87	1,78 ^d	0,88
	6	21	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,90 ^a	0,30
	P		0,037		0,006		0,001		0,001		<0,001	
Get on and off the toilet	1	15	2,47 ^a	0,83	2,13 ^{bd}	0,92	2,07 ^b	0,88	2,00 ^{bd}	0,93	1,80 ^{cd}	0,94
	2	13	2,69 ^a	0,75	2,62 ^a	0,77	2,54 ^a	0,78	2,31 ^a	0,95	2,23 ^a	0,93
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,78 ^a	0,44	2,78 ^a	0,44	2,67 ^a	0,50
	5	18	2,33 ^a	0,91	2,00 ^b	0,91	1,89 ^{bd}	0,83	1,67 ^{cd}	0,84	1,50 ^c	0,79
	6	21	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,90 ^{ac}	0,30	2,90 ^{ac}	0,30	2,81 ^{bc}	0,40
	P		0,037		0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
Go up and down stairs	1	15	1,93 ^a	0,80	1,80 ^a	0,77	1,80 ^a	0,77	1,73 ^{ac}	0,80	1,53 ^{bc}	0,83
	2	13	2,15 ^a	0,80	2,15 ^a	0,80	2,38 ^a	0,87	2,00 ^a	0,82	2,00 ^a	0,91
	3	9	2,22 ^{ac}	0,44	2,22 ^{ac}	0,44	2,33 ^a	0,50	2,11 ^{ac}	0,33	1,89 ^{bc}	0,33
	5	18	1,67 ^a	0,69	1,61 ^a	0,61	1,61 ^{ac}	0,70	1,39 ^{bc}	0,50	1,22 ^b	0,43
	6	21	2,52 ^{ac}	0,51	2,48 ^{ac}	0,60	2,67 ^{ac}	0,48	2,48 ^b	0,51	2,38 ^{bc}	0,67
	P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

The analysis of the dynamics of the self-assessment of functional capacity in Duchenne muscular dystrophy of question 8 (Figure 50 and Table 20) gives grounds to claim that neither significant dynamics nor statistically significant differences between the studied groups were found for the indicator of **Ventilatory support**. The reason is that almost all patients gave a self-assessment of 3 "Do not use" during the follow-up time.

Table 20. Dynamics of the DMD self-assessment functional ability and quality of life - DMDSAT (question 8), comparative analysis

Indicator	Group	n	Visit 1		Visit 2		Visit 3		Visit 4		Visit 5	
			\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Ventilatory status	1	15	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,93 ^a	0,26	2,93 ^a	0,26	2,93 ^a	0,26
	2	13	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00
	3	9	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00
	5	18	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	2,94 ^a	0,24	2,94 ^a	0,24	2,94 ^a	0,24
	6	21	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00	3,00 ^a	0,00
	P			1,000		1,000		0,778		0,778		0,770

3.2. Discussion

An etiopathogenetic understanding of the disease has led to significant changes in the treatment and care of patients with DMD in recent decades. The growth of innovations in health technologies, and the creation and introduction of new therapies for rare diseases involving small patient groups offer great hope for the treatment of this disease. Modern therapeutic strategies and multidisciplinary treatment approaches have contributed to the increased survival of these patients. Today, their focus is on improving their quality of life (*Bushby K et al., 2010; Landfeldt E et al., 2016*). However, in our country, access to high quality healthcare services for such patients is still difficult as it is performed in a small number of specialized centers with trained skilled neuromuscular specialists. As a severe disease with debilitating progression and onset in childhood, DMD Duchenne requires increased care at every stage of its development. The loss of functional independence results in altered quality of life, increasing the physical and economic burden not only on the patient but also on their family (*Landfeldt, E. et al., 2017*).

Assessment of health status and functional ability using the DMDSAT (*Landfeldt E et al., 2015*), an instrument used to assess QoL is primarily based on a global assessment of functional status and independence of patients with DMD.

The results of the **DMDSAT** regarding patients' quality of life presented in Figure 50 and Tables 18-20 is oriented in several global functions: hand function, mobility, transfer and the need to include artificial pulmonary ventilation.

For the indicator "**Arm function**" in the group walking more than 350m, the ability to self-care was preserved, with a minimal difference in the indicator at the first visit 6.86 pts. and at the last visit 6.67 pts without affecting upper limb function (in 6/22 (27.2%), the drop of the maximum score by 1pts at the end of the period reported the onset of proximal weakness, which in none of the group, however, impaired feeding function without any assistance). In the group walking less than 350m, however, a downward trend followed from the beginning to the end of the study period - the score dropped from 6.61pts. to 5.78pts and is explained by the progression of muscle weakness and limitation of functional ability for ADL (5/18 - 27.7% required varying degrees of assistance with feeding). Analysis of the results revealed no statistical significance between the scores of the three treatment groups for the hand function indicator.

Mobility refers to the ability to move around in public and home environments, as well as the need for assistance from others. The analysis of the results in the group walking over 350m. has a decreasing trend that does not lead to a change in functionality - the scores of this indicator show stability throughout the period (first visit 5.81pts., fifth visit 5.33pts.) and despite the minimal drop in scores at the fifth visit, none of the patients reported that they had completely lost the ability to walk, albeit with assistance from others (14 or 63.6% walked outside independently over 1km, 4 or 18.2% walked outside up to 1km and also 4 or 18.2% walked outside independently short distances). However, for the same indicator in the group walking up to 350m, there was a decreasing trend with a significant difference between the mean scores at visit 1 and visit 5: at visit 1, the score of 4.17 corresponds to a maintained independent gait over short distances with and without assistance, while at visit 5 the mean score decreases to 3.17, which corresponds to an increasing need to use someone else's

assistance and/or a wheelchair (Table 18). Similar results of a negative impact on QoL due to a decline in physical functioning in patients with DMD have been found by other authors (*Bray P et al., 2010; Bray P et al., 2011; Kohler et al., 2005*). A negative association between quality of life and the need for wheelchair use was reported by *Baiardini et al. (2011)* in their study of 27 Italian patients with DMD.

In terms of the therapy provided, there is a linear correlation between the intensity of therapy and self-reported scores: a downward trend is observed in all therapy groups, with the greatest decrease at the last visit in the group receiving kinesitherapy only (from 4.80 at the first visit to 3.60 at the fifth visit), explained by the progress of the disease and the exhausting possibilities of kinesitherapy. In the other two treatment groups, the downward trend was minimal, which did not change functionality and is explained by the protective effect of corticosteroids, the preservation of muscle strength and the effect of the combination of the three therapeutic modalities (*McDonald CM et al., 2010*) (Table 18).

The "**Get on and off the floor**" indicator dynamics decline was evident throughout the sample, with all patients reporting difficulty performing this activity, which was substantiated by the involvement of the axial musculature and proximal lower extremity muscles. Regarding the treatment groups, a decrease in the level of functional ability was observed: the greatest in group 1 (KT) from 2.13pts. The indicator decreased to 1.47pts., which is explained by the natural course of disease progression and increasing muscle weakness. In group 2 (KT and CS) from 2.15 to 1.92pts. and group 3 (KT, CS and GT) from 2.50 to 2.00pts. all patients reported the need for assistance in performing the task and the need for compensation and position change. Analysing the results over the two-year period, although the dynamics show a decline in the score, this does not result in a significant change in function.

In the indicator "**Get in and out of a chair**" in the group of walkers over 350m, the score of 3.00pts at the first visit remained stable over the study period, dropping to 2.81pts at the fifth visit, and the trend relative to the patients' functionality, independence and autonomy can be interpreted as preservation of function with minimal increase in the need for assistance to perform the movement. In the group walking less than 350m, the score at the first visit was 2.22pts, indicating that all patients in the study group needed assistance in performing the movement. At the last visit, the score dropped to 1.72 pts., indicating disease progression, decline in functionality to loss of independence in some patients.

Regarding the therapeutic groups, there was a gradual decline during the whole study period in group 1 (KT) from 2.40 to 1.87, which is explained by the progression of the disease and the exhausting possibilities of kinesitherapy. In treatment group 2 (KT and CS), the scores showed a downward trend from 2.62 to 2.38 pts. at the end of the study period, which we report as stabilization with minimal functional deficits in performing the movement. In the third treatment group (KT, CS and GT) the score at the beginning was 3.00 pts. i.e. all patients performed the movement independently at the end of the period the score had a minimal decrease to 2.81pts. indicating the possibility of performing this activity independently with a low decrease in functionality (Table 19).

Questions 5, 6 and 7 discussed in Table 19 reflect the independence concerning ADL performed in the home environment. For the group walking over 350m, values for all three indicators were recorded at the beginning of the study period that patients performed the activity independently without the need for assistance, and the indicators had a statistical

trend of decline with a minimal difference that did not affect functionality. For the group walking less than 350m there was a decrease in the indicators for the whole study period, with the indicator "going up and down stairs" at the end of the study period all patients needed help to perform the action - the score dropped from 1.67 to 1.22pts.

The analysis of the results in the treatment groups for indicators 5, 6 and 7 showed a decreasing trend for all the groups studied, with a relative stability of the indicators in treatment groups 2 (KT and CS) and 3 (KT, CS and GT) with a minimal decrease at the end of the study period. In terms of functionality, there was a significant decline in the indicator "going down and up stairs" in therapy group 1 (KT) - for the study period all patients needed assistance in performing the action, and at the end of the period it worsened, explainable by the progress of the disease, contractures and increasing muscle weakness. Similar to the results of other studies (*Matthews E et al., 2016; McDonald CM et al., 2017; McDonald CM et al., 2018; McDonald CM et al., 2020*), the present study confirms the positive effect of CS therapy and its combination with other therapies in terms of stabilization of muscle strength, delay in loss of mobility and survival over an average period of two years from the start of therapy.

The questionnaire is the only one addressing the need for pulmonary ventilation based on the patient's functional capabilities. The analysis of the indicator need for "**Ventilatory support**" (Table 20) shows stability throughout the study period and no dynamics. In therapeutic group 1 (KT) and in the functional group walking less than 350m after the third visit, there is a fluctuation in the indicator, which is explained by a change in the self-assessment of a minimum number of patients. Although our group of patients was heterogeneous in terms of age, degree of muscle weakness and type of therapy performed, the results of the analysis confirm that improved respiratory care increases survival and maintains a better quality of life for patients with DMD (*Passamano L et al., 2012; Kieny P et al., 2013*). Symptoms of nocturnal hypoventilation and associated respiratory disturbances intensifying after loss of mobility, and decline in paraspinal and proximal shoulder girdle muscle strength required for a number of ADL set guidelines for respiratory care based on regular assessment of respiratory function (*Kohler M, et al., 2005; Eagle M, et al., 2007; Birnkrant DJ et al., 2018 part2*).

The results of the DMDSAT questionnaire analysis confirmed the onset of functional decline associated with disease progression. Hand function remained relatively stable until the end of the study period. Involvement of the proximal musculature of the shoulder girdle and upper limbs occurring in the later stages of the disease gradually led to a change in functionality and ADL. At the end of the two-year period, functional decline manifests mainly as difficulty and need for assistance with independent feeding. None of the patients reported loss of hand function due to severe distal muscle weakness affecting wrist and finger movements. The development of secondary complications leads to accelerated loss of independent gait, an important stage in the course of the disease directly affecting quality of life. The analysis of the results can serve to modify the KT approach, assessing the need for the inclusion of assistive, adaptive devices or a wheelchair in order to preserve as much as possible the autonomy and ability to move in a social environment. Nine (22.5%) of all patients studied lost the ability to walk independently during the two-year study period. For two of them - walking over 350m at the beginning of the study, the answer to this question at

the last visit was the ability to walk short distances with help from another person. For the remaining seven patients walking less than 350m. at the first assessment, the loss of independent walking was expected to occur at the end of the first year. The ambulatory decline is explained by the variation in responses the questions at the last visit, from being able to walk outside for short distances with help from someone else to using a wheelchair indoors and out. In the analysis of ADL performed in the home environment, we found that patients with preserved motor abilities experienced increasing difficulty and increasing need for assistance as adaptive aids or compensatory mechanisms in performing these activities at the end of the two-year period. Confirming the results of the previous analyses of the timed tests, the most sensitive changes were observed in the activities of getting up from and sitting on the floor, and going up and down stairs. In the group of patients with initial motor deficits, the initial results already indicated the need for help to perform the ADL, and at the end of the second year the need for help increased to the inability to manage the task independently without help from another person. Limitations or loss of functional ability and the development of a number of motor deficits with age and disease progression lead to a decline in respiratory ability in patients with DMD. Regarding the administration of artificial ventilation, data from show stability of the results of this indicator. Only one of all patients studied (non-ambulatory patient, with initial low functional and respiratory scores) reported that the use of NIV was required at the end of the first year. The introduction of day or night ventilation has been shown to increase survival and improve quality of life in patients with DMD. However, in conclusion to this, it should be noted that the decline in functional cardiorespiratory fitness leads to an increase in the income burden, the burden on relatives/caregivers and negatively affects the quality of life of patients with DMD.

DISCUSSION

Dystrophinopathies are part of the large group of inherited neuromuscular diseases. They are the most common hereditary myopathies, affecting about 120 patients in Bulgaria.

DMD is an X-linked genetic disease with a progressive course. In the greater percentage of cases, the genetic mutation is inherited from the mother, with 30% of cases having the mutation *de novo*. Initial symptoms of the disease appear in infancy, around 3 years of age, and often go unnoticed. The main symptom is progressive muscle weakness, which is initially reported as a change in gait and difficulty standing from a squatting position. The progressive muscle weakness defines the course of the disease and the formation of disease stages. Progressive muscle weakness leads to the development of severe secondary complications, functional decline and disability in early adolescence.

The change in therapeutic strategy and the introduction of a multidisciplinary approach in the treatment of this disease in the last decades has led to prolonged survival and quality of life of patients with DMD.

Timely diagnosis and accurate functional assessment contribute to early initiation and selection of adequate therapy tailored to the needs of the patient. The progressive course of the disease requires regular functional assessment. It is recommended to be performed twice a year to monitor the development of symptoms and the prognosis of secondary complications. Based on the analysis of the results of the functional assessment, the individual kinesiotherapy programme is based. The personalized choice of means enables adequate influence and suspicion of the physical condition, postponement of the loss of motor functions and disability, and improvement of the psycho-emotional state and quality of life.

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

We compare the results obtained between the patient groups and the littoral data. With the results obtained, we confirmed the effect of kinesiotherapy as a stand-alone method and in combination with other therapies on functional abilities and delay of complications of disease progression. We confirmed the opinion that early initiation of kinesiotherapy and adequate drug therapy delayed the rapid progress and severe disability of patients.

FINDINGS

1. The pathogenesis of functional disorders in patients with DMD is determined not only by genotype but also by factors of the external environment.
2. The functional profile of patients with DMD is directly related to the progressive course of the disease.
3. Early diagnosis and regular assessment of the functional abilities of patients with DMD allow for adequate selection and combination of therapeutic agents.
4. Our test battery is suitable and reliable for comprehensive detailed assessment of functional status in patients with DMD.
5. Kinesitherapy has a positive effect in terms of stabilizing muscle strength, maintaining the elasticity of muscles and tendons, maintaining the range of motion in the joints and delaying the development of secondary complications. Its effect is better with early initiation and systematic implementation.
6. Our recommended/implemented kinesitherapy program including stretching, active, active-assisted or passive exercises and breathing exercises contributes to maintaining a better functional status of patients with DMD. Home-based supplementation (after prior education of parents/caregivers) is also effective and easy to implement.
7. The combination of kinesitherapy with other medical and etiopathogenetic therapy has a better and long-term effect on motor functions and disease progression.
8. Maintaining a good functional status and preserving autonomy positively influence the quality of life of patients with DMD.

RECOMMENDATIONS

Based on the study of functional abilities and quality of life of patients with DMD, we can make the following recommendations:

1. Parents observing symptoms such as muscle weakness, gait changes, or difficulty rising from a squat in their children should promptly seek consultation with a neurologist or neuromuscular specialist.
2. For diagnosed patients, a functional assessment of motor abilities should be conducted to facilitate early implementation of appropriate therapy and kinesitherapy.
3. Regular assessment, conducted twice a year are recommended to monitor functional status, evaluate therapy effectiveness, and anticipate potential complications.
4. A daily, individualized kinesitherapy program should be designed to align with the patient's functional status and specific needs.

CONTRIBUTIONS

1. The clinical phenotype of DMD caused by mutations in the DMD-gene is described.
2. A test battery was designed and validated to investigate and monitor functional abilities and quality of life in patients with DMD, under and over 16 years of age, tailored to their functional deficits and limitations due to motor weakness.
3. For the first time in Bulgaria, a comprehensive study of correlations of functional disorders of patients with DMD has been carried out based on combining standardized methodologies to clarify aspects of functional status.
4. The influence of respiratory weakness versus motor impairment in patients with DMD was evaluated.
5. The effect of kinesitherapy on motor function in patients with DMD was investigated and evaluated.
6. The effect of the combination of kinesitherapy, corticosteroid therapy and etiopathogenetic therapy on motor function in DMD patients was studied and evaluated.
7. The quality of life of patients with DMD was assessed.

PUBLICATIONS RELATED TO THE THESIS

1. **Dimitrova T.** Monitoring of motor and respiratory functions in DMD patients with and without corticosteroid treatment and kinesitherapy. Journal of IMAB, Vol. 28, Supplement 12 SEEC & IMAB, 2022, pts.89-92. - In English.
2. **Dimitrova T.**, Tournev I., Karadzhova M., Yasin Y. Kinesitherapeutic markers for diagnosis and prognosis of Duchenne muscular dystrophy. Proceedings of an international jubilee conference "Challenges of Public Health" at the University of University Press "Neofit Rilski", Blagoevgrad, 2021, 120-130.
3. **Dimitrova T.**, Chamova T., Tournev I., Kostadinova-Petrova S., Yasin Y. Kinesitherapeutic approach in the treatment of joint contractures in Duchenne muscular dystrophy. Proceedings of an international jubilee conference "Challenges for Public Health" at the University of University Press "Neofit Rilski", Blagoevgrad, 2021, 130-137.