

## КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

## КОМПАРАЦИЈА НА ШЕСТ МИНУТНИОТ ТЕСТ НА ОДЕЊЕ КАЈ ДЕЦА СО РАЗЛИЧНИ НЕВРОМУСКУЛНИ БОЛЕСТИ И ЗДРАВИ ДЕЦА НА ВОЗРАСТ ОД 5 ДО 14 ГОДИНИ

Наталија Ангелкова<sup>1</sup>, Филип Дума<sup>1</sup>, Весна Саболиќ<sup>1</sup>, Елмедина Асани<sup>1</sup>, Аделина Далипи<sup>1</sup>, Саранда Рустеми<sup>1</sup>, Амир Ајдаровски<sup>1</sup>, Сабир Сулејман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска клиника за детски болести, Оддел за неврологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Ангелкова Н, Дума Ф, Саболиќ В и др. Компарација на шест минутниот тест на одење кај деца со различни невромускулни болести и здрави деца на возраст од 5 до 14 години. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1):5-10

**Клучни зборови:** деца, невромускулни болести, 6-минутен тест на одење

**\*Кореспонденција:** д-р Наталија Ангелкова. Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија. E-mail: angelkovan@gmail.com

**Примено:** 6-Фев-2017; **Ревидирано:** 30-Мар-2017; **Прифатено:** 10-Апр-2017; **Објавено:** 30-Мај-2017

**Печатарски права:** © 2017 Наталија Ангелкова. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Целта на трудот е да се утврди значењето на 6-минутниот тест на одење кај деца со невромускулни болести. Во студијата беа евалуирани поминатите дистанци, како и степенот на замор кај испитаниците. Резултатите од тестирањето се корелирани со дистанците поминати од групата здрави деца на иста возраст. Материјал и методи: Единаесет деца со дијагностички потврдени невромускулни болести, мускулна дистрофија на Duchenne (6), конгенитална миопатија (2), мијастенија гравис (2) и спинална мускулна атрофија (1), го изведоа 6-минутниот тест на одење (6-minute walk test, 6MWT), почитувајќи го протоколот според АТС правилата (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test). Слабост и замор беа забележани кај изведуваче на 6-минутниот тест на одење од страна на испитуваната група. Резултатите беа споредени со постигањата и резултатите од овој тест кај 11 здрави деца на иста возраст и пол со испитаниците. За да се процени степенот на слабост беше одредуван процент од предиктивната вредност на поминатата дистанца за 6 минути според нормативни скали, со цел да биде исклучено влијанието на возраста и висината на децата врз вредностите на 6MWT. Заморот беше изразен како процент на намалување на поминатата дистанца за време од 1 минута мерено од првата кон шестата минута. Резултати: Замор беше регистриран кај 52% од сите тестирани деца со невромускулни болести. Student-овиот t-тест покажа постоене на статистички значајна разлика помеѓу средната вредност од поминатите дистанци од првата до шестата минута кај децата со невромускулни болести споредено со средната вредност од поминатите дистанци кај здравите врстници ( $t = 6,2381$ ,  $P < 0,0001$  со интервал на доверба 95% и степен на слобода 10). Pearson-овите тестови на корелација покажаа силна негативна линеарна корелација ( $r = -0,913897$ ,  $p < 0,01$ ) помеѓу заморот и процент од предвидената дистанца при 6-минутниот тест на одење кај децата со невромускулни болести. Заклучок: Шест минутниот тест на одење има потврдена дијагностичка важност кај новооткриени пациенти под сомнение за невромускулна болест. Исто така, тој е значаен метод за следење на степенот на прогресија на болеста и ефективноста на спроведената терапија.

## CLINICAL SCIENCE

## COMPARISON OF SIX-MINUTES WALKING TEST IN CHILDREN WITH DIFFERENT NEUROMUSCULAR DISEASES AND HEALTHY CHILDREN AT THE AGE OF 5 TO 14 YEARS

Natalija Angelkova<sup>1</sup>, Filip Duma<sup>1</sup>, Vesna Sabolic<sup>1</sup>, Elmedina Asani<sup>1</sup>, Adelina Dalipi<sup>1</sup>, Saranda Ristemi<sup>1</sup>, Amir Ajdarovski<sup>1</sup>, Sabir Sulejman<sup>1</sup>

University Children's Hospital Skopje, Neurology Department, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

### Abstract

**Citation:** Angelkova N, Duma F, Sabolic V et al. Comparison of six-minutes walking test in children with different neuromuscular diseases and healthy children at the age of 5 to 14 years. Arch Pub Health 2017; 9(1): 5-10. [Macedonian]

**Key words:** children, neuromuscular diseases, 6-minute walk test

**\*Correspondence:** Dr Natalija Angelkova. University Children's Hospital Skopje, Neurology Department, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: angelkovan@gmail.com

**Received:** 6-Feb-2017; **Revised:** 30-Mar-2017; **Accepted:** 10-Apr-2017; **Published:** 30-May-2017

**Copyright:** © 2017 Natalija Angelkova This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests

The aim of this study was to determinate the importance of 6MWT in children diagnosed with neuromuscular diseases. We evaluated the distances walked and the level of fatigue manifested. The data were correlated with the distances walked by healthy children at the same age. Materials and methods: Eleven children diagnosed with neuromuscular diseases such as Duchenne muscular dystrophy (6), congenital myopathy (2), myasthenia gravis (2) and SMA type 3 (1) performed the 6-minute walk test (6MWT) according to ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Weakness and fatigue were registered in the examined group. Collected data were correlated with the results obtained from a group of healthy children at the same age and gender. Percent-predicted distance on the 6MWT was computed from normative values to determine weakness, excluding the influence of age and height of the children on 6MWT results. Fatigue was determined by the percentage of decrement in distance walked from the first to sixth minute. Results: Fatigue was registered in 52% of all children with neuromuscular diseases. Student's t-test showed a statistically significant difference between the average distance walked from 1-6 minute by children with neuromuscular diseases compared to average distance walked by healthy children at the same age and the result was  $t = 6.2381$   $P < 0.0001$  with 95% CI and DF10. Pearson's correlation coefficients showed a strong negative linear correlation ( $r = -0.913897$   $p < 0.01$ ) between fatigue and percent-predicted 6MWT distance in children with neuromuscular diseases. Conclusion: The 6-minute walk test has proven diagnostic value in newly evaluated patients suspected of having a neuromuscular disease. It has a monitoring value for follow-up of disease progression and the effectiveness of treatment.

## Вовед

Голем број од пациентите со различни невромускулни болести како примарен симптом наведуваат слабост или замор кои се јавуваат при потешко физичко оптоварување, но и при секојдневна физичка активност. Вообичаената клиничка проценка на моторните постигања и мерење на мускулна сила не ги објективизираат првите симптоми на болеста со голема точност. Шестминутниот тест на одење (6-minute walk test, 6MWT) претставува клинички значаен тест за квалификација и квантификација на способноста за самостојно одење како и за одредување на мускулната сила на долните екстремитети кај различни невромускулни болести.<sup>1-3</sup> Воспоставени се нормативи како референтни вредности за помината дистанца за одредени возрасни групи пациенти.<sup>4,5</sup> Ваквите карактеристики овозможуваат 6-минутниот тест на одење да се прифати од невромускулната заедница и регулаторните агенции во последните години како примарен тест за проценка и следење на исходот, примарно кај пациентите со мускулна дистрофија, но и кај други невромускулни засегања. Прогресивната мускулна слабост кај овие пациенти претставува главна карактеристика на болеста што доведува до прогресивно слабеење на моторните функции. Замор при движење е следниот симптом, којшто се опишува како физиолошки или стекнат. Физиолошкиот замор се дефинира како намалена способност за генерирање сила или нејзино намалено искористување.<sup>6</sup> Предизвикан замор може да се проследи како најважен симптом при состојби каде нема видлива манифестација на болеста, а се предизвикува со целна моторна активност во одредено време. <sup>6, 8</sup>

Целта на трудот беше одредување на дистанцата помината при 6-минутниот тест на одење од страна на децата со невромускулни болести со сè уште сочувана способност за одење; споредба на моторните постигања кај оваа група деца во однос на здрави деца на иста возраст; одредување на степен на замор кој се јавува при спроведувањето на тестот.

## Материјал и методи

Во студијата беа вклучени 22 испитаници на возраст меѓу 5 и 14 години. Долната граница на возраста беше одредена според способноста на децата за соработка и можноста за самостојно изведување на тестот.

Првата група испитаници ја сочинуваа 11 деца со различни невромускулни болести: мускулна дистрофија Duchenne (6 пациенти), конгенитална миопатија (2 пациенти), миастенија гравис (2 пациенти), спинална мускулна атрофија (1 пациент).

Втората контролна група ја сочинуваа 11 здрави деца на иста возраст и пол како и испитаниците од првата група.

Изведување на 6-минутен тест на одење: испитаниците треба да се способни за движење самостојно без помош од друго лице или помагало (ATS guidelines).<sup>7</sup> Се изведува рамномерно одење по рамна патека во должина од 25 м, обележана на почеток и крај. Движењето е умерено, без забавување или застанување и без трчање, во тек на 6 минути. Освен антропометриски мерења се регистрираат виталните параметри - пулс, респирации и артериски притисок 5 минути пред почетокот на тестот и 5 минути по завршување на тестот. Се регистрираат два параметра за секој пациент:

1. Време на поминување на секоја секвенца од патеката – време на поминување на секој 25 м изразено во минути и секунди.
2. Дистанца која пациентот ја поминува за 1 минута изразена во метри.

По завршувањето на тестот кај секој пациент поединечно беше одредувана разлика од добиената вредност на тестот со предвидената вредност на поминатата дистанца за 6 минути според нормативни скали а изразена во проценти, со цел да биде исклучено влијанието на возраста и висината на децата врз апсолутните вредности на 6MWT.

Сумирани се дистанците за секоја минута одење одделно од 1 до 6 минути во тек на тестот, посебно по испитаник, а

потоа кумулативно по групи. Вкупните вредности на помината дистанца се споредени со нормативи и процент од предвидени вредности за поминати дистанци. Заморот е одредуван според разликата во поминатата дистанца во првата споредено со шестата минута од тестирањето, изразена во проценти при што позитивната конечна вредност претставува степен на замореност.

За статистичка обработка беа користени:

- Pearson-ов коефициент на корелација за испитување на поврзаноста помеѓу заморот и вредностите на процент од предвидените вредности за 6MWT кај испитаниците со невромускулна болест.

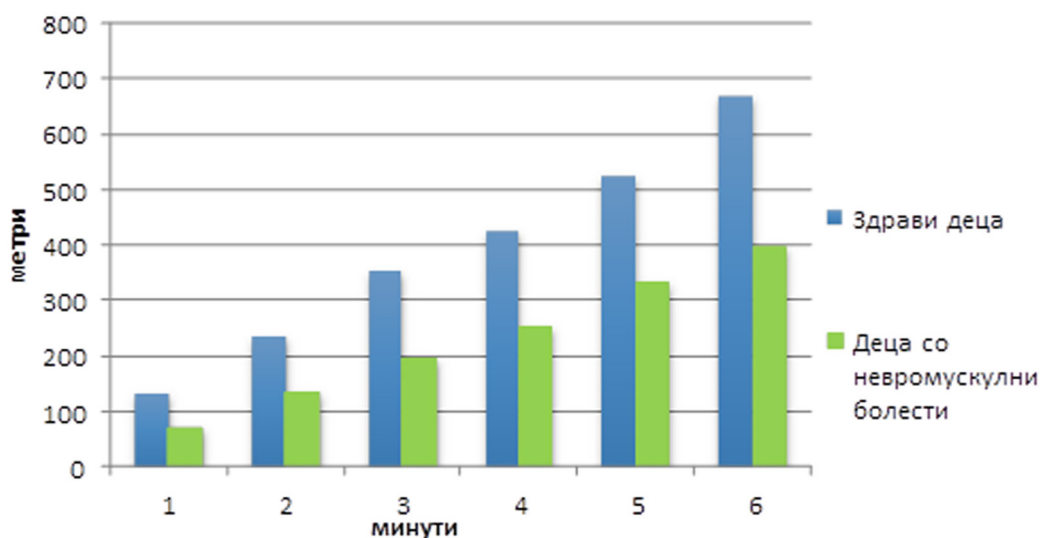
- Student-ов t-тест за утврдување на статистичката разлика помеѓу средните вредности на помината дистанца од 1 до 6 минути кај децата со невромускулни болести споредено со здравите деца на иста возраст.

## Резултати

Слабост беше регистрирана кај 52% од децата со невромускулни болести. Преостанатите 48% од пациентите каде мускулната слабост не беше докажана, беа пациенти со мускулна дистрофија во стадиум на болеста со сè уште сочувана мускулна активност. Средните вредности на поминати дистанци за секоја минута од 1 до 6 за двете групи се претставени во табела 1 и на графикон 1.

**Табела 1.** Средни вредности на помината дистанца изразена во метри поминати од 1-6 минути во тек на 6MWT по групи

Минута	Здрави испитаници на возраст 5-14г. Дистанца (м)	Деца со невромускулни болести на возраст 5-14г. Дистанца (м)
1	133,27	68,73
2	234,27	133
3	353,54	193,82
4	426	253,82
5	523,09	333,73
6	670,09	398



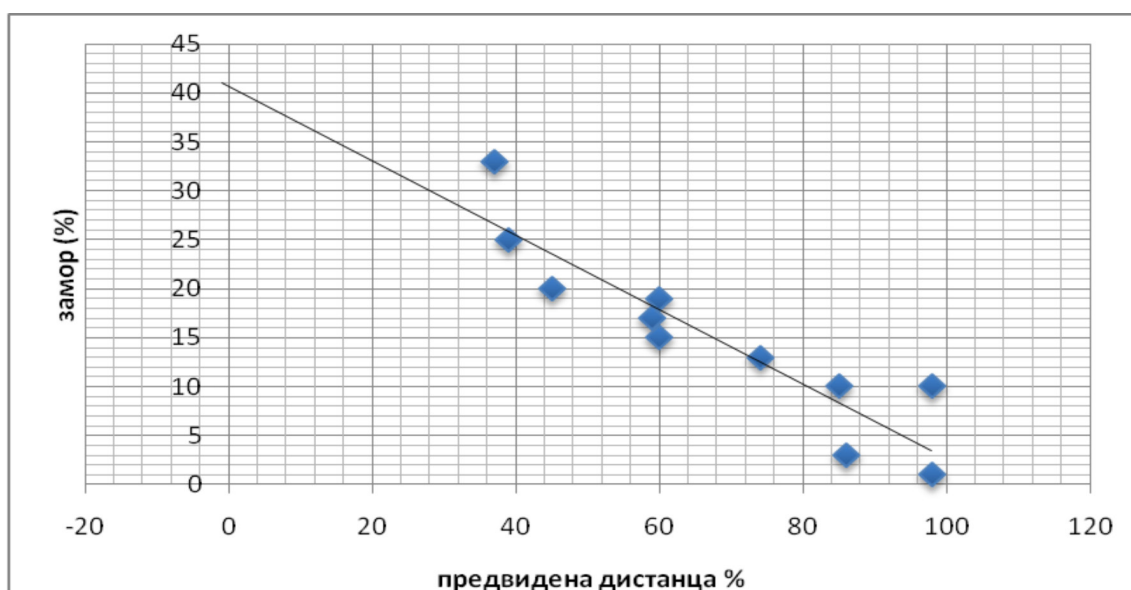
**Графикон 1.** Средни вредности на помината дистанца во метри за 1-6 минути во тек на 6MWT по групи

**Табела 2.** Вредности на процент од предвидена дистанца и процент на замор поединечно по пациенти

Пациент бр.	%-предвидена дистанца	Замор %
1	86	3
2	39	25
3	85	10
4	98	1
5	37	33
6	74	13
7	98	10
8	59	17
9	60	15
10	45	20
11	60	19

Со користење на Student-овиот t-тест се покажа статистички значајна разлика помеѓу средните вредности на поминати дистанци од првата до шестата минута од страна на децата со невромускулни болести во споредба со средните вредности на поминати дистанци од здравите деца ( $t = 6.2381$   $P < 0.0001$  со 95% интервал на доверба).

Со Pearson-овите коефициенти на корелација се покажа силна негативна линеарна корелација ( $r = -0.913897$   $p < 0.01$ ) помеѓу заморот и процент од предвидената дистанца кај децата со невромускулни заболувања.



**Графикон 2.** Сооднос меѓу процент од предвидена дистанца помината за 6 минути и замор

## Дискусија

Невромускулните заболувања (НМЗ), вродени или стекнати, се карактеризираат со постоење на дисфункција на дел од невромускулниот систем. Сите вродени невромускулни заболувања се прогресивни, со губење на моторните функции предизвикувајќи замор и слабост на мускулите. Дијагностичката постапка на НМЗ вклучува невролошки преглед и проценка на мускулниот тонус, како и биохемиски, неврофизиолошки и генетски тестови за одредување на причината на заболувањето. Тестот на одење 6MWT е воведен во клиничката пракса како метод за посуптилна проценка на откривање и следење на прогресијата на болеста кај пациентите со НМЗ, со веќе воспоставени нормативи и стандарди на изведување.<sup>7,8</sup> Значењето на тестот, неговата специфичност и сензитивност во проценката на мускулната слабост е предмет на интерес на миологијата и сè повеќе служи како алатка за проценка на преземените терапевтски процедури.

Во нашата студија ги прикажуваме првите резултати од изведениот 6MWT од разнородна група на 11 пациенти со НМЗ. Кај сите е спроведен тестот во исти услови и според утврдени стандарди (ATS statement). Резултатите се споредувани поединечно во однос на здравите испитаници од контролната група. Таа се состои од 11 здрави испитаници, вклучени на доброволна основа во студијата, соодветно според пол и возраст со пациентите од испитуваната група. Најзначајно отстапување во однос на здравата група испитаници покажаа пациентите со СМА и конгенитална миопатија (37% до 45% од предвидената дистанца). Кај пациентите со СМА слабоста е мајорен знак на клиничката форма на болеста (тип 3). При изведување на 6MWT според основните карактеристики на болеста, заморот се јавува со времето на оптоварување и секоја следна дистанца е пократка што означува намалување на способноста за одење. Montes J. et al. ја прикажале појавата на намалување на постигањата од првата кон шестата минута, како што се покажа и кај нашиот пациент.

Кај пациентите со конгенитална миопатија манифестацијата на замор е еднаква како и кај пациентот со СМА; заморот се јавува пропорционално со поминатата дистанца, што се совпаѓа со резултатите на Brown et al.

Кај пациентите со мускулна дистрофија немаше скратување на поминатата дистанца со оглед на презервираната мускулна сила во рана фаза на болеста, како и заради спроведената стероидна терапија. Замор се регистрираше значајно помалку во однос на СМА. Ваков резултат бил утврден и во студијата на Montes J. et al. каде било забележано одржување на брзината на одење без намалување на поминатата дистанца и без намалување на брзината на движење.

Кај пациентите со мијастенија замореноста е пропорционална на оптоварувањето при системската форма на болеста. Нашите пациенти со мијастенија гравис остварија 85%, односно 98% од предвидената дистанца што се потврдува и со малиот процент на замор при тестот на одење при окуларна форма на болеста.

6MWT е широко прифатен тест за мерење на способноста за одење кај повеќето невромускулни болести со публикувани нормативи и стандарди. Ние го применивме овој тест и за регистрација на замор. Според ваквата регистрација сите испитаници со невромускулни болести покажаа одреден степен на замор.

Средната вредност на поминатата дистанца за секоја минута кај пациентите со невромускулни болести беше приближно 2 пати помала од поминатата дистанца кај здравите деца. Средната поминатата дистанца кај испитуваната група изнесуваше 398 m за 6 минути споредено со групата здрави вршници каде дистанцата помината за 6 минути изнесуваше 670,09 m. Заморот беше различно дисперзиран во зависност од основната дијагноза.

## Заклучок

Тестот 6MWT овозможува објективна проценка на способноста за одење. Апсолутните вредности за помината дистанца се стандардизирани според возраста и полот, а во некои студии и според висината на изведувачите. Процентот од предвидената дистанца може да се користи како алтернативна проценка на степенот на слабост. Соодносот помеѓу дистанцата помината во шестата минута и дистанцата помината во првата минута претставува мерка на замор.

6MWT има дијагностичка важност кај новодијагностицирани пациенти со невромускулни болести. Тој претставува мерка за проценка на прогресијата на болеста кај пациентите и можност за евалуација на ефектите од лекувањето.

## Референци:

- Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;74:833-838.
- Lowes LP, Alfano L, Viollet L, et al. Knee extensor strength exhibits potential to predict function in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 2012; 45:163-168.
- Alfano LN, Lowes LP, Flanigan KM, Mendell JR. Correlation of knee strength to functional outcomes in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2013; 47:550-554.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-399, 399 e391-392.
- Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21:87-93.
- Vollestad NK. Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 1997;74:219-227
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
- Braun R, Wang Z, et al. Gene therapy for inherited muscle diseases: Where genetics meets rehabilitation medicine. *Am J Phys Rehabil* 2014; 93: S97-S107.
- Goemans N, Klingels K, van den Hauwe M, Boons S, Verstraete L, Peeters C, Feys H, Buyse G. Six-minute walk test: reference values and prediction equation in healthy boys aged 5 to 12 years. *PLoS One* 2013;8(12):e84120. doi: 10.1371/journal.pone.0084120.
- Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G, Reha A, Barth J, McDonald CM. Percent-predicted 6-minute walk distance in Duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. *PLoS Currents* 2012;4:RRN1297
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48:343-356.
- Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Invest* 2011;1(9):1217-1235.