

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Осипова Л.А.<sup>1</sup>, Кузенкова Л.М.<sup>1,2</sup>, Черников В.В.<sup>1</sup>, Подклетнова Т.В.<sup>1</sup>

### Качество жизни детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии

<sup>1</sup>ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

**Введение.** Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких лизосомных болезней накопления, приводящих к уменьшению продолжительности жизни и ухудшению её качества. Несмотря на длительное изучение эффективности патогенетической терапии данных заболеваний, анализу исходов, сообщаемых пациентами и их родителями, уделяется мало внимания.

**Цель исследования** — изучить, используя валидизированные опросники, заполняемые родителями, влияние ферментозаместительной терапии (ФЗТ) на качество жизни детей с МПС.

**Материалы и методы.** Родители 45 детей с МПС (27 — с нейронопатическим и 18 — с ненейронопатическим течением), из них 31 — на фоне ФЗТ, заполнили родительскую версию опросника «Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Generic Core Scales». Родители 17 пациентов, получающих ФЗТ, заполняли этот опросник 2 раза, дополнительно из этой группы родители 7 детей с ненейронопатическими МПС заполнили опросник «Childhood Health Assessment Questionnaire» и визуально-аналоговые шкалы для оценки боли и общего состояния здоровья, родители 10 детей с нейронопатическими МПС — визуально-аналоговые шкалы для оценки боли и общего состояния здоровья. Проведён поперечный и динамический анализ полученных данных.

**Результаты.** У детей с МПС на фоне ФЗТ отмечена стабилизация и отсутствие значимого улучшения показателей функциональной недостаточности, качества жизни и оцененных по визуально-аналоговым шкалам показателей боли и общего состояния здоровья. На фоне ФЗТ у 57% пациентов с ненейронопатическими МПС снизился средний балл по шкале «функционирование в детском образовательном учреждении», у 80% детей с нейронопатическими МПС ухудшился показатель «физическое функционирование». У 50% детей с нейронопатическими МПС и у 57% детей с ненейронопатическими МПС отмечено нарастание среднего балла по шкале «эмоциональное функционирование».

**Заключение.** Детям с МПС, получающим ФЗТ, необходима дополнительная психологическая и педагогическая помощь, показано проведение регулярной двигательной реабилитации.

**Ключевые слова:** мукополисахаридозы; качество жизни; функциональная недостаточность; боль; психологическая помощь; реабилитация

**Для цитирования:** Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Подклетнова Т.В. Качество жизни детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(2): 54–64.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-2-54-64>

**Для корреспонденции:** Осипова Лилия Александровна, невролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва. E-mail: [liliya-o@yandex.ru](mailto:liliya-o@yandex.ru)

#### Участие авторов:

Осипова Л.А. концепция, сбор материала, обработка и анализ полученных данных, написание текста, редактирование текста;  
Кузенкова Л.М. концепция, редактирование текста;  
Черников В.В. концепция, обработка полученных данных;  
Подклетнова Т.В. редактирование текста.  
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи и за информацию об авторах.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Все авторы участвовали в образовательных обучающих мероприятиях при поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

Поступила 04.04.2022

Принята к печати 12.05.2022

Опубликована 30.06.2022

Liliya A. Osipova<sup>1</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>1,2</sup>, Vladislav V. Chernikov<sup>1</sup>, Tatyana V. Podkletnova<sup>1</sup>

### Quality of life of children with mucopolysaccharidoses on the background of enzyme replacement therapy

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

**Introduction.** Mucopolysaccharidoses (MPSs) represent a group of rare lysosomal storage diseases, associated with the decline in life expectancy and impairing its quality. Despite prolonged evaluation of the effectiveness of pathogenic therapy, patient-reported outcomes are poorly defined. **The aim of the study.** To describe the impact of enzyme-replacement therapy (ERT) on the quality of life in MPS children, using parent-completed validated questionnaires.

**Materials and methods.** Parents of forty five MPSs children (27 — with neuronopathic disease, 18- with non-neuronopathic disease, 31 among them were treated with ERT) completed parent proxy-report of Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) 4.0 Generic Core Scales. Parents of seventeen children (10 — with neuronopathic disease), treated with ERT, completed PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales twice, parents of 7 children with non-neuronopathic disease, treated with ERT, completed Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and visual analogue scale (VAS) of pain and overall health status, parents of 10 children with neuronopathic disease, treated with ERT, completed VAS of pain and overall health status twice. Cross-sectional and dynamic analyses have been undertaken.

**Results.** Stabilization and lack of significant improvement of functional disability, quality of life and VAS scores of pain and overall health status have been demonstrated. In 57% of patients with non-neuronopathic disease, treated with ERT, mean score of «School Functioning» decreased, in 80% of patients with neuronopathic disease, treated with ERT, mean score of «Physical Functioning» decreased. In 50% of children with neuronopathic disease and in 57% of children with non-neuronopathic disease, mean score of «Emotional Functioning» improved.

**Conclusion.** MPS children, treated with ERT, require additional psychological and educational help, as well as regular motor rehabilitation.

**Keywords:** mucopolysaccharidoses; quality of life; functional disability; pain; psychological help; rehabilitation

**For citation:** Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Chernikov V.V., Podkletnova T.V. Quality of life of children with mucopolysaccharidoses on the background of enzyme replacement therapy. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2022; 3(2): 54–64. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-2-54-64> (In Russian)

**For correspondence:** Liliya A. Osipova, MD, neurologist of consultative department of Consultative and Diagnostic center, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: [liliya-o@yandex.ru](mailto:liliya-o@yandex.ru)

**Information about authors:**

Osipova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-6545-4121>  
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>  
Chernikov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>  
Podkletnova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

**Contribution:**

Osipova L.A. concept, data collection, data processing and analysis, text writing, text editing;  
Kuzenkova L.M. concept, text editing;  
Chernikov V.V. concept, data processing;  
Podkletnova T.V. text editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare participation in educational activities with the support of Takeda Pharmaceutical Company.

Received: April 04, 2022

Accepted: May 12, 2022

Published: June 30, 2022

## Введение

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных нарушений обмена веществ, относящихся к классу лизосомных болезней накопления. Для МПС характерна недостаточность ферментов, обеспечивающих расщепление гликозаминогликанов. В результате ферментной недостаточности происходит прогрессивное накопление гликозаминогликанов в различных тканях и органах [1]. Клиническая картина МПС мультисистемна, имеет прогрессирующее течение, при этом продолжительность и качество жизни (КЖ) больных страдают [2–4]. Для пациентов с МПС, сопровождающимся накоплением гепарансульфата, тяжёлых форм МПС I, II, VII и всех подтипов МПС III, характерно нейродегенеративное (нейронопатическое) течение заболевания с регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения; при других типах МПС возможно сохранение нормального интеллекта [2].

С 1981 г. для больных с тяжёлой формой МПС I типа (синдромом Гурлер) доступно патогенетическое лечение — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, способная приостановить прогрессирование нейродегенеративного процесса, оказать положительное влияние на соматические проявления синдрома и увеличить продолжительность

жизни больных [1, 5–8]. Лечение других типов МПС длительное время заключалось в оказании симптоматической и паллиативной помощи пациентам [2]. Однако с 2003 г. в мировую медицинскую практику постепенно вошли препараты для внутривенной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) МПС I типа (ларонидаза), МПС II типа (идурсульфаза), МПС IVA типа (элосульфаза альфа), МПС VI типа (галсульфаза), МПС VII типа (весторинидаза альфа) [2, 8–10]. Появление патогенетического лечения и усовершенствование симптоматической терапии привело к увеличению продолжительности жизни больных, однако данным об исходах, сообщаемым пациентами и их родителями (показатели функциональной активности, КЖ, обусловленного здоровьем, сведения о боли, утомляемости, психологическом состоянии) уделяется недостаточно внимания [3, 4, 6].

Согласно данным литературы, основное негативное влияние на КЖ больных с МПС оказывают нарушения моторных функций и плохая переносимость физических нагрузок, обусловленные костными деформациями, тугоподвижностью в суставах, карпальным туннельным синдромом, компрессией спинного мозга, дегенеративным поражением головного мозга и кардиореспираторной недостаточностью. Важную роль в ухудшении КЖ также играют боль и психологи-

ческие проблемы [3, 4, 11–16]. Снижение зрения и слуха могут усугублять двигательные нарушения [3, 17].

Для исследования КЖ, обусловленного здоровьем, у пациентов с редкими болезнями возможно использовать стандартные валидизированные опросники. Детальное изучение влияния МПС на рассматриваемые исходы, сообщаемые пациентами, должно способствовать улучшению оказания медицинской и психолого-педагогической помощи больным [4, 13].

**Цель исследования** — изучить, используя валидизированные опросники, заполняемые родителями, влияние ФЗТ на КЖ детей с МПС.

## Материалы и методы

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 11 совместного заседания Учёного совета и локального независимого этического комитета от 17.12.2013).

Родители 45 пациентов с нейронопатическими ( $n = 27$ ) и ненейронопатическими ( $n = 18$ ) МПС (из них 31 — на фоне ФЗТ), получавших медицинскую помощь в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», заполняли русскоязычную родительскую версию опросника «Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Generic Core Scales» (PedsQL) для одного из возрастных интервалов: 2–4, 5–7, 8–12 и 13–18 лет. На основании полученных данных между пациентами, получающими и не получающими ФЗТ, был проведён поперечный сравнительный анализ показателей КЖ в группах. Родители 17 пациентов (10 — с нейронопатическим и 7 — с ненейронопатическим течением), получающих ФЗТ, заполняли опросник PedsQL дважды с интервалом не менее 11 мес. Полученные динамические данные также были проанализированы.

Опросник PedsQL содержит четыре шкалы (физического, эмоционального, социального функционирования и шкалу функционирования в детском образовательном учреждении). Варианты ответов переводили в баллы КЖ, затем вычисляли средний балл по каждой шкале и общий балл КЖ. Показатели средних баллов шкал и общего балла КЖ варьировали от 0 до 100, где 0 — худший, а 100 — лучший результат [18].

Для динамической оценки функциональной недостаточности родители 7 детей с ненейронопатическими типами МПС дважды заполняли опросник «Childhood Health Assessment Questionnaire» (CHAQ). Функциональная недостаточность в данном опроснике оценивается по 8 шкалам: «одевание», «подъём», «еда», «ходьба», «гигиена», «дотягивание», «сила сжатия», «активность». Каждая шкала включает 2–5 вопросов. На каждый вопрос родители выбирают один из 4 вариантов ответа, отражающих возможность ребёнка выполнить то или иное действие: «без затруднений» (0), «умеренные затруднения» (1), «серьёзные трудности» (2), «не может выполнить» (3). Балл, присваиваемый шкале, соответствует баллу ответа с наивысшим зна-

чением. К максимальному баллу по соответствующей шкале прибавляется 1 балл в случае использования ребёнком приспособлений или помощи посторонних лиц в выполнении каких-либо действий, при этом общая сумма по шкале не должна превышать 3. Индекс функциональной недостаточности (ИФН) рассчитывается путём деления суммы баллов всех шкал на количество заполненных шкал [19].

Оценка наличия боли, испытываемой пациентами, и её интенсивности, а также общая оценка состояния здоровья 17 детей с МПС (10 — с нейронопатическими формами) проведены с помощью заполняемых родителями визуально-аналоговых шкал (ВАШ). ВАШ, предлагаемые родителям, были представлены 10-сантиметровыми горизонтальными линиями, концы которых, условно обозначенные 0 и 100, являлись противоположными значениями континуума (0 — отсутствие боли или очень хорошее состояние здоровья, 100 — очень сильная боль или очень плохое состояние здоровья). Родители пациентов ставили метку на шкале боли с учётом наличия/отсутствия и степени болевого синдрома у ребёнка за последнюю неделю [19].

Результаты, докладываемые родителями пациентов (КЖ по опроснику PedsQL, показатели функциональной недостаточности по опроснику CHAQ, показатели боли и состояния здоровья детей по ВАШ) исследованы только у детей, не подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Для статистических расчётов использовали программу «Statistica v.10» («StatSoft, Inc.»). Показатели представлены в виде медиан и интерквартильных размахов [ИКР], минимальных и максимальных значений признака. Сравнение динамики показателей КЖ по опросникам PedsQL и CHAQ, показателей боли и субъективного восприятия состояния здоровья детей по ВАШ проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения показателей опросника PedsQL между пациентами, получающими и не получающими ФЗТ, в группах детей с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни. Значение  $p$  указывали до трёх десятичных знаков. Значение  $p \leq 0,05$  было принято за статистически значимый уровень [20].

## Результаты

Сравнение показателей КЖ детей, связанного со здоровьем, по опроснику PedsQL у пациентов с нейронопатическими типами МПС, получающих ФЗТ ( $n = 17$ : 3 — с МПС I типа (синдромом Гурлер), 14 — с тяжёлой формой МПС II типа) и не получающих ФЗТ ( $n = 10$ : 5 — с тяжёлой формой МПС II типа, 4 — с МПС IIIA типа, 1 — с МПС IIIB типа) и у пациентов с ненейронопатическими типами МПС, получающих ФЗТ ( $n = 10$ : 1 — с МПС I типа (синдромом Гурлер–Шейе), 1 — с МПС I типа (синдромом Шейе), 6 — с лёгкой формой МПС II типа, 2 — с МПС VI типа) и не получающих ФЗТ ( $n = 8$ : 1 — с МПС I типа (син-

дромом Гурлер–Шейе), 3 — с лёгкой формой МПС II типа, 4 — с МПС IVA типа), представлено в табл. 1 и 2 соответственно.

Как видно из представленных в табл. 1, 2 данных, статистически значимых различий в показателях КЖ между пациентами, получающими и не получающими ФЗТ, ни в группе детей с нейронопатическими, ни в группе детей с ненейронопатическими типами МПС не отмечено. Результаты сравнительного ана-

лиза указывают на отсутствие решающей роли ФЗТ в обеспечении КЖ детей с МПС и на невозможность обратного развития проявлений заболевания на фоне терапии, а также подчёркивают необходимость сопутствующего мультидисциплинарного медицинского и психолого-педагогического подхода к реабилитации данных пациентов.

Динамика показателей КЖ по опроснику PedsQL у детей с нейронопатическими типами МПС ( $n = 10$ ): 1 —

**Таблица 1. Показатели КЖ по опроснику PedsQL у детей с нейронопатическими МПС, получающих и не получающих ФЗТ, медиана [ИКР], минимум–максимум**

**Table 1. Indicators of the Quality of Life, Measured by PedsQL™ 4.0 Generic Core Questionnaire, in Children with Neuronopathic Mucopolysaccharidoses, Treated and Not Treated with Enzyme-replacement Therapy, Median [interquartile range], minimum–maximum**

Показатель Indicator	Получающие ФЗТ Receiving ERT ( $n = 17$ )	Не получающие ФЗТ Not receiving ERT ( $n = 10$ )	$p$
Возраст, мес Age, months	83 [57; 102] 25–175	69 [52; 83] 46–102	0.303
Продолжительность ФЗТ, мес Duration of ERT, months	32 [14; 52] 2–79	—	—
Физическое функционирование Physical functioning	43 [25; 65] 18–93	73 [43; 81] 12–84	0.16
Эмоциональное функционирование Emotional functioning	55 [45; 70] 16–85	58 [55; 70] 50–85	0.744
Социальное функционирование Social functioning	35 [20; 50] 5–70	48 [35; 60] 0–75	0.238
Функционирование в детском образовательном учреждении Functioning in children educational institution	45 [30; 50] 5–60	30 [16; 33] 0–58*	0.409
Суммарный балл Total score	46 [37; 53] 27–78	58 [48; 62] 28–67	0.139

Примечание / Note. \* $n = 6$ .

**Таблица 2. Показатели КЖ по опроснику PedsQL у детей с ненейронопатическими МПС, получающих и не получающих ФЗТ, медиана [ИКР], минимум–максимум**

**Table 2. Indicators of the Quality of Life, Measured by PedsQL™ 4.0 Generic Core Questionnaire, in Children with Non-neuronopathic Mucopolysaccharidoses, Treated and Not Treated with Enzyme-replacement Therapy, Median [interquartile range], minimum–maximum**

Показатель Indicator	Получающие ФЗТ Receiving ERT ( $n = 10$ )	Не получающие ФЗТ Not receiving ERT ( $n = 8$ )	$p$
Возраст, мес Age, months	112 [109; 121] 60–162	87 [69; 130] 53–175	0.505
Продолжительность ФЗТ, мес Duration of ERT, months	32 [19; 49] 14–68	—	—
Физическое функционирование Physical functioning	81 [71; 90] 37–100	59 [44; 82] 12–100	0.248
Эмоциональное функционирование Emotional functioning	68 [50; 90] 35–95	78 [55; 95] 50–100	0.374
Социальное функционирование Social functioning	80 [60; 80] 50–95	75 [58; 85] 45–100	0.689
Функционирование в детском образовательном учреждении Functioning in children educational institution	55 [40; 75] 30–90	73 [45; 88] 45–95	0.248
Суммарный балл Total score	74 [57; 78] 48–91	70 [50; 88] 35–96	0.929

с МПС I типа (синдромом Гурлер), 9 — с тяжёлой формой МПС II типа), оценённая с интервалом 14 [11; 22] мес (минимум — 11 мес, максимум — 23 мес) между заполнениями, и у пациентов с ненейропатическими МПС

( $n = 7$ : 5 — с лёгкой формой МПС II типа, 2 — с МПС VI типа), оценённая с интервалом 17 [12; 22] мес (минимум — 12 мес, максимум — 22 мес) между заполнениями, представлена в табл. 3 и 4 соответственно.

**Таблица 3. Динамика показателей КЖ по опроснику PedsQL у детей с нейропатическими МПС на фоне ФЭТ, медиана [ИКР], минимум–максимум**

**Table 3. Trend in indicators of the Quality of Life, Measured by PedsQL™ 4.0 Generic Core Questionnaire, in Children with Neuronopathic Mucopolysaccharidoses, Treated with Enzyme-replacement Therapy, Median [interquartile range], minimum–maximum**

Показатель Indicator	Первое заполнение First filling ( $n = 10$ )	Второе заполнение Second filling ( $n = 10$ )	$p$
Возраст, мес Age, months	68 [43; 76] 27–164	81 [57; 91] 50–175	0.005
Количество пациентов, получающих ФЭТ Number of patients, treated with ERT	7/10 <sup>§</sup>	10/10	—
Продолжительность ФЭТ, мес Duration of ERT, months	14 [0; 36] 0–58	29 [14; 49] 9–79	0.005
Физическое функционирование Physical functioning	64 [40; 81] 18–100	48 [33; 65] 21–93	0.053
Эмоциональное функционирование Emotional functioning	50 [45; 65] 35–70	63 [45; 70] 35–80	0.128
Социальное функционирование Social functioning	38 [15; 60] 10–75	30 [18; 50] 15–70	0.674
Функционирование в детском образовательном учреждении Functioning in children educational institution	45 [18; 55] 0–55 <sup>#</sup>	50 [16; 50] 5–60 <sup>##</sup>	0.715
Суммарный балл Total score	56 [39; 62] 24–80	47 [35; 53] 32–78	0.314

**Примечание.** <sup>§</sup>3 пациента, не получающие ФЭТ, начали получать терапию через 1 нед, 1 и 2 мес соответственно после первого заполнения опросника; <sup>#</sup> $n = 4$ ; <sup>##</sup> $n = 6$ .  
**Note.** <sup>§</sup>3 patients, which were not treated with ERT, started ERT in 1 week, 1 and 2 months after completing the first questionnaire respectively; <sup>#</sup> $n = 4$ ; <sup>##</sup> $n = 6$ .

**Таблица 4. Динамика показателей КЖ по опроснику PedsQL у детей с ненейропатическими МПС на фоне ФЭТ, медиана [ИКР], минимум–максимум**

**Table 4. Trend in indicators of the Quality of Life, Measured by PedsQL™ 4.0 Generic Core Questionnaire, in Children with Non-neuronopathic Mucopolysaccharidoses, Treated with Enzyme-replacement Therapy, Median [interquartile range], minimum–maximum**

Показатель Indicator	Первое заполнение First filling ( $n = 7$ )	Второе заполнение Second filling ( $n = 7$ )	$p$
Возраст, мес Age, months	98 [88; 109] 42–123	114 [109; 121] 60–145	0.018
Количество пациентов, получающих ФЭТ Number of patients, treated with ERT	6/7 <sup>§</sup>	7/7	—
Продолжительность ФЭТ, мес Duration of ERT, months	12 [1; 28] 0–56	24 [19; 49] 14–68	0.018
Физическое функционирование Physical functioning	81 [56; 96] 43–100	81 [71; 90] 37–96	0.917
Эмоциональное функционирование Emotional functioning	60 [55; 85] 30–100	75 [60; 90] 35–95	0.138
Социальное функционирование Social functioning	80 [70; 90] 50–100	80 [60; 80] 55–95	0.463
Функционирование в детском образовательном учреждении School functioning	50 [45; 75] 20–75	45 [30; 55] 30–75	0.208
Суммарный балл Total score	68 [62; 79] 37–92	74 [57; 74] 48–91	0.735

**Примечание.** <sup>§</sup>1 пациент, не получающий ФЭТ, начал получать терапию через 4 мес после первого заполнения опросника.  
**Note.** <sup>§</sup>1 patient, which was not treated with ERT, started ERT in 4 months after completing the first questionnaire.

Статистически значимых различий ни по одной шкале, а также по общему баллу КЖ не выявлено, что может свидетельствовать о стабилизации субъективного восприятия родителями КЖ детей, связанного со здоровьем, на фоне ФЗТ. Тем не менее обращает на себя внимание тенденция к изменению баллов некоторых шкал, не достигающая, однако, статистической значимости. Так, из 10 пациентов с нейронопатическими формами МПС у 5 (50%) отмечено нарастание среднего балла по шкале «эмоциональное функционирование», у 3 (30%) балл оставался стабильным, и лишь у 2 (20%) отмечалось ухудшение показателя. В группе из 7 пациентов с ненейронопатическими формами МПС нарастание среднего балла по шкале «эмоциональное функционирование» отмечено у 4 (57%) пациентов, у 2 (29%) балл оставался стабильным, и лишь у 1 (14%) отмечено ухудшение показателя. Данная особенность может говорить об улучшении общего самочувствия детей в динамике на фоне терапии.

Нарастание дефицита физического функционирования у 8 (80%) из 10 детей с нейронопатическими типами МПС вполне закономерно и связано с дегенеративным поражением центральной нервной системы ( $p = 0,053$ ). Стоит обратить внимание на отсутствие положительной динамики в физическом функционировании на фоне ФЗТ у детей с ненейронопатическими формами МПС. Последнее может быть обусловлено необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, а также вторичным поражением центральной и периферической нервной системы, и подчёркивает важность раннего превентивного назначения терапии. Кроме того, у 4 (57%) из 7 пациентов с ненейронопатическими МПС отмечено снижение среднего балла по шкале «функционирование в детском образовательном учреждении», у 1 (14%) показатель оставался стабильным, и лишь у 2 (29%) отмечено нарастание показателя.

Динамика показателей функциональной недостаточности по 8 шкалам и ИФН по опроснику СНАQ, а также уровней боли по ВАШ и общей оценки родителями состояния здоровья детей по ВАШ у 7 пациентов с ненейронопатическими типами МПС (5 — с лёгкой формой МПС II типа, 2 — с МПС VI типа) на фоне ФЗТ представлена в **табл. 5**. Медиана интервала между 1-м и 2-м заполнением составила 17 [12; 22] мес, минимум — 12 мес, максимум — 22 мес.

Статистически значимых динамических изменений в показателях по шкале СНАQ и в оцениваемом по ВАШ уровне боли и субъективном восприятии состояния здоровья детей с ненейронопатическими типами МПС на фоне ФЗТ не произошло, что может говорить о стабилизации функций на фоне терапии. Несмотря на то, что ИФН увеличился у 5 (71%) пациентов, ни у кого из них нарастание функциональной недостаточности не достигало определённой ранее Н. Dempster и соавт. клинически значимой разницы

(0,75) [21]. У 2 (29%) пациентов произошло уменьшение ИФН, превышающее определённый теми же авторами пороговый клинически значимый показатель улучшения (0,13) [21]. Тем не менее во всех сферах, кроме ходьбы, у детей присутствовал дефицит функции той или иной степени, которая под воздействием ФЗТ не разрешалась. Следует учитывать, что в 7 шкалах оценивается состояние костно-мышечной системы в реализации крупной и мелкой моторики, в то время как шкала «активность», также не продемонстрировавшая регресса имеющегося минимального дефицита, подразумевает совместное функционирование нескольких органов и систем, в том числе дыхательной и сердечно-сосудистой.

Учитывая, что наличие когнитивных нарушений у пациентов с нейронопатическими МПС препятствует адекватному заполнению родителями опросника СНАQ, у пациентов данной группы проанализирована только динамика показателей боли и общей оценки состояния здоровья детей по ВАШ на фоне ФЗТ. Результаты анализа указанных показателей у 10 пациентов представлены в **табл. 6**. Медиана интервала между 1-м и 2-м исследованием составила 14 [11; 22] мес, минимум — 11 мес, максимум — 23 мес.

Статистически значимых различий в показателях боли и общего состояния здоровья детей не получено. Следует отметить, что, несмотря на прогрессирующую природу заболевания, у 4 из 8 (50%) пациентов отмечалось улучшение оценённого по ВАШ общего состояния здоровья детей, у 2 (25%) показатель оставался стабильным, и лишь у 2 (25%) отмечалось нарастание показателя.

## Обсуждение

Показанное в настоящем исследовании отсутствие статистически значимых изменений в эмоциональном и социальном функционировании, функционировании в детском образовательном учреждении, а также в общем балле КЖ по опроснику PedsQL на фоне ФЗТ у детей с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС, а также в физическом функционировании у пациентов с сохранёнными когнитивными функциями свидетельствует о стабилизации указанных показателей в описываемых группах больных. Дополнительно подтверждает отсутствие ухудшений двигательных функций у когнитивно сохранённых детей с МПС на фоне лечения динамическая оценка ИФН по шкале СНАQ. Отсутствие значимой отрицательной динамики в указанных показателях с учётом хорошо описанного прогрессирующего мультиорганного поражения при МПС может быть расценено как замедление/приостановление ухудшения состояния здоровья пациентов на фоне лечения [3]. Дополняет вывод о стабилизации состояния здоровья больных продемонстрированная по результатам заполнения опросника PedsQL тенденция к улучшению эмоционального состояния детей с нейронопатическими и ненейронопатическими

**Таблица 5. Динамика показателей функциональной недостаточности по опроснику CHAQ, динамика боли и общей оценки родителями состояния здоровья детей по ВАШ у детей с ненейронопатическими МПС на фоне ФЗТ, медиана [ИКР], минимум–максимум**

**Table 5. Dynamics of Functional Impairment Indicators, Measured by CHAQ, Dynamics of Pain and Parent-rated Overall Health Status, Measured by VAS, in Children with Non-neuronopathic Mucopolysaccharidoses, Treated with Enzyme-replacement Therapy, Median [interquartile range], minimum–maximum**

Показатель Indicator	Первое заполнение First Filling (n = 7)	Второе заполнение Second Filling (n = 7)	p
Возраст, мес Age, months	98 [88; 109] 42–123	114 [109; 121] 60–145	0.018
Количество пациентов, получающих ФЗТ Number of patients, treated with ERT	6/7 <sup>§</sup>	7/7	
Продолжительность ФЗТ, мес Duration of ERT, months	12 [1; 28] 0–56	24 [19; 49] 14–68	0.018
Одевание Dressing	3 [0; 3] 0–3	2 [1; 3] 1–3	0.893
Подъём Arising	0 [0; 0] 0–2	0 [0; 0] 0–0	†
Еда Eating	0 [0; 1] 0–2	0 [0; 2] 0–3	0.593
Ходьба Walking	0 [0; 0] 0–0	0 [0; 0] 0–0	††
Гигиена Hygiene	2 [0; 2] 0–3	1 [0; 2] 0–3	0.273
Дотягивание Reaching	1 [0; 3] 0–3	1 [0; 3] 0–3	1
Сила сжатия Grip power	1 [0; 2] 0–3	2 [0; 3] 0–3	0.361
Активность Activity	0 [0; 1] 0–2	0 [0; 2] 0–3	0.423
ИФН Disability Index	0,88 [0,38; 1,25] 0–1,75	1 [0,13; 1,25] 0,13–2,25	0.735
Боль по ВАШ Pain according VAS	15 [0; 33] 0–40 <sup>#</sup>	0 [0; 5] 0–19 <sup>#</sup>	0.285
Общая оценка состояния здоровья по ВАШ Overall Health Status according VAS	35 [27; 52] 0–63 <sup>&amp;</sup>	23 [10; 25] 10–40 <sup>&amp;&amp;</sup>	0.593

**Примечание.** <sup>§</sup>1 пациент, не получающий ФЗТ, начал получать терапию через 4 мес после первого заполнения опросника; <sup>#</sup>n = 5; <sup>&</sup>n = 6; <sup>&&</sup>n = 5; <sup>†</sup>недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, только у 1 пациента произошло улучшение показателя; <sup>††</sup>недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, ни у кого из пациентов не произошло изменения показателя.

**Note.** <sup>§</sup>1 patient, who received no ERT started to receive ERT 4 months after completing the first questionnaire; <sup>#</sup>n = 5; <sup>&</sup>n = 6; <sup>&&</sup>n = 5; <sup>†</sup>not enough cases with meaning change, only 1 patient had improvement of indicator; <sup>††</sup>not enough cases with meaning change, neither of patients had change in indicator.

ми вариантами МПС на фоне лечения. Тем не менее не проникающие через гематоэнцефалический барьер рекомбинантные ферменты не могут повлиять на естественное течение поражения центральной нервной системы [5], что находит своё отражение в регрессе физического функционирования у большинства пациентов с нейродегенеративным течением МПС.

Представленные ранее в литературе данные о влиянии ФЗТ на сообщаемые пациентами исходы весьма противоречивы и не позволяют сделать окончательных выводов, что подчёркивает важность проведения подобного анализа в реальной клинической практике. Так, ряд клинических исследований указывает на положительное воздействие ФЗТ на показатели КЖ. В открытом продолженном исследовании ларонидазы, длившемся 3,5 года (n = 35), индекс инвалидиза-

ции по шкале CHAQ уменьшился у 57% и оставался стабильным у 20% пациентов с лёгкой формой МПС I типа, при этом показатель индекса инвалидизации в среднем улучшился на  $0,31 \pm 0,11$ , а индекс боли у 30 пациентов, имевших данные о болевом синдроме, снизился в среднем на  $0,34 \pm 0,14$  [22]. В долгосрочном открытом продолженном исследовании идурсульфазы у пациентов с лёгкой формой МПС II типа было показано статистически значимое снижение ИФН по опроснику CHAQ через 24 мес ФЗТ: с  $1,5 \pm 0,71$  до  $0,13 \pm 0,064$  — по данным ответов родителей (n = 81; p = 0,047) и с  $1,28 \pm 0,1$  до  $0,15 \pm 0,65$  — по данным ответов детей (n = 44; p = 0,031) [23]. Результаты II фазы открытого исследования галсульфазы также указывают на уменьшение болевого синдрома и поражения суставов, оценённых по ВАШ, у 10 пациентов с синдромом Маро-



**Таблица 6. Динамика боли и общей оценки родителями состояния здоровья детей по ВАШ у детей с нейронопатическими МПС на фоне ФЗТ. медиана [ИКР]. минимум–максимум**

**Table 6. Dynamics of Pain and Parent-rated Overall Health Status. Measured by VAS. in Children with Neuronopathic Mucopolysaccharidoses. Treated with Enzyme-replacement Therapy. Median [interquartile range]. minimum–maximum**

Показатель Indicator	Первое заполнение First Filling (n = 10)	Второе заполнение Second Filling (n = 10)	p
Возраст, мес Age, months	68 [43; 76] 27–164	81 [57; 91] 50–175	0.005
Количество пациентов, получающих ФЗТ Number of patients, treated with ERT	7/10 <sup>§</sup>	10/10	–
Продолжительность ФЗТ, мес Duration of ERT, months	14 [0; 36] 0–58	29 [14; 49] 9–79	0.005
Боль по ВАШ Pain according VAS	11 [0; 47] 0–51 <sup>#</sup>	20 [12; 26] 10–37 <sup>##</sup>	0.225
Общая оценка состояния здоровья по ВАШ Overall Health Status according VAS	48 [28; 72] 9–98 <sup>§</sup>	44 [34; 49] 9–68	0.249

**Примечание.** <sup>§</sup>3 пациента, не получающие ФЗТ, начали получать терапию через 1 нед, 1 и 2 мес соответственно после первого заполнения опросника; <sup>#</sup>n = 6; <sup>##</sup>n = 7; <sup>§</sup>n = 8.

**Note.** <sup>§</sup>3 patients, who received no ERT, started ERT 1 week, 1 and 2 months after completing the first questionnaire respectively; <sup>#</sup>n = 6; <sup>##</sup>n = 7; <sup>§</sup>n = 8.

то–Лами. Среднее уменьшение болевого синдрома через 24 нед терапии составило  $63 \pm 41\%$  ( $p = 0,002$ ), через 48 нед терапии —  $55 \pm 54\%$  ( $p = 0,015$ ), среднее уменьшение тугоподвижности в суставах через 24 нед лечения было равным  $55 \pm 24\%$  ( $p < 0,001$ ), через 48 нед лечения —  $63 \pm 22\%$  ( $p < 0,001$ ) [24]. По данным исследования, проведённого на Тайване, ИФН по шкале СНАQ уменьшился после 2 лет ФЗТ у 8 из 9 пациентов детского и взрослого возраста с МПС VI типа, при этом среднее уменьшение составило 0,597 (30,5%) [25]. Дальнейшее наблюдение за этими же пациентами на фоне ФЗТ на протяжении 6,2–11,2 года показало, что среднее уменьшение ИФН по сравнению с базовым уровнем оказалось равным 0,42 (21%) [26].

Ряд других исследований указывает на отсутствие положительного изменения исходов, сообщаемых пациентами с МПС или их родителями, на фоне ФЗТ. Так М. Needham и соавт. показали, что у пациентов с различными вариантами МПС II типа ( $n = 65$ , средний возраст —  $12,52 \pm 8,88$  года) между показателями КЖ, оценёнными с помощью заполняемого родителями опросника PedsQL, и продолжительностью ФЗТ с поправкой на возраст статистически значимая корреляция отсутствовала [14]. Длительное ( $6,8 \pm 2,2$  года) мультицентровое, многонациональное наблюдение за пациентами с МПС VI типа на фоне ФЗТ не продемонстрировало ухудшения или улучшения ИФН по шкале СНАQ/НАQ и показателей боли по ВАШ ни у пациентов младше ( $n = 23$ ), ни у пациентов старше 18 лет ( $n = 11$ ). При этом ИФН у пациентов младше 18 лет соответствовал, согласно оценке исследователей, умеренным нарушениям, а у пациентов старше 18 лет — лёгким нарушениям; болевой синдром лёгкой интенсивности отмечался в обеих группах при первой и повторной оценках [27].

Следует, однако, отметить, что в нашем исследовании некоторая недооценка положительного

влияния ФЗТ на показатели КЖ, функциональной недостаточности, интенсивность боли и субъективное восприятие родителями общего состояния здоровья детей могла быть обусловлена тем, что на момент первого обследования большинство пациентов уже получали патогенетическое лечение. Подобную тенденцию к уменьшению в динамике доли положительных исходов, сообщаемых пациентами, описали французские исследователи [12]. Согласно их данным, 82% родственников, ухаживающих за пациентами с тяжёлой формой МПС II типа детского и взрослого возраста, оценили изменение состояния больных по шкале «Patient Global Impression-Improvement» во время 1-го года ФЗТ как положительное, 6% — как стабильное, 6% — как отрицательное. Динамика состояния пациентов после окончания 1-го года терапии была расценена как положительная только 33% родственников, как стабилизация состояния — 37%, и как ухудшение состояния — 21%. Оценка своего состояния самими пациентами с лёгкой формой МПС II типа или их родственниками по той же шкале во время 1-го года ФЗТ была следующей: улучшение отметили 87,5% участников, стабилизацию — 12,5%. Дальнейшая, после окончания 1-го года терапии, оценка состояния пациентами или их родителями была представлена улучшением в 62% случаев, стабилизацией — в 31%, ухудшением — в 6% [12].

Другой важной причиной отсутствия значимой положительной динамики в физическом функционировании по данным опросника PedsQL и в показателях моторики по СНАQ у наших пациентов с нейронопатическими МПС могло стать отсутствие систематической, ежедневной реабилитации на фоне проведения ФЗТ, на важность которой для двигательного статуса указывали А. Tytki-Szymanska и соавт. [28]. Авторы описали преобладание частоты нарастания



объёма движений в плечевых, локтевых и лучезапястных суставах у пациентов с лёгкой формой МПС I типа по сравнению с пациентами с МПС I типа (синдромом Гурлер) на фоне 52–208 нед терапии ларонидазой. При этом у пациентов с лёгкой формой МПС I типа нарастание объёма движений в суставах приводило к улучшению повседневных навыков приёма пищи/жидкости, одевания, чистки зубов, посещения туалета, ходьбы. По мнению исследователей, подобный положительный эффект ФЗТ у пациентов с ненейронопатической формой МПС I типа, несмотря на более позднее, по сравнению с пациентами с синдромом Гурлер, начало лечения, был достигнут на фоне физической реабилитации, способствующей нарастанию мышечной силы и действующей синергично с ФЗТ, обеспечивающей эластичность суставов. Проведение реабилитации у пациентов с синдромом Гурлер при этом было затруднено в связи с отсутствием мотивации и невозможностью адекватного взаимодействия с пациентами [28].

Выявленная нами разница в динамике моторных функций у пациентов с нейронопатическим и ненейронопатическим течением МПС по данным ответов родителей ранее была отмечена R. Parini и соавт. [29]. Исследователи указывают на ухудшение 32 и на улучшение только 9 из 52 показателей крупной и мелкой моторики по данным опросника «Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire» у 10 пациентов с тяжёлой формой МПС II типа, несмотря на ФЗТ минимальной продолжительностью 5,1 года; при этом у пациентов с лёгкой формой МПС II типа ( $n = 5$ ) на фоне такой же продолжительности ФЗТ отмечалось улучшение 23 из 52 показателей, и ухудшение — только 3 [29].

Отмеченная в настоящем исследовании и обусловленная, на наш взгляд, улучшением общего самочувствия тенденция к улучшению эмоционального состояния пациентов на фоне ФЗТ ранее была выявлена специалистами из Нидерландов, изучавшими влияние галсульфазы на результаты заполнения опросника «TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire Child Form for children» и показавшими положительную динамику в разделах «эмоции», «самочувствие», «моторные функции» у детей с МПС VI типа ( $n = 6$ ) в возрасте 6–15 лет [30]. Об улучшении психосоциальной составляющей КЖ по результатам заполнения опросника «Child Health Questionnaire» у пациентов, младше 12 лет, с лёгкой формой МПС II типа на фоне ФЗТ также говорят данные американских специалистов [16].

Примечательно выявление низкого балла по шкале «функционирование в детском образовательном учреждении» опросника PedsQL у наших пациентов с ненейронопатическими типами МПС ( $n = 7$ ; медиана — 50 [45; 75]) и его снижение у 4 (57%) из 7 пациентов в динамике. Низкие значения шкалы «функционирование в детском образовательном учреждении» ( $51,1 \pm 23,4$  балла) у 20 пациентов с различными типа-

ми МПС ранее были получены бразильскими специалистами [13]. Выявленные особенности можно отнести к необходимости еженедельного выполнения инфузий ФЗТ, а также, возможно, к недостаточному вниманию педагогов и психологов к данной группе детей, имеющих особенности школьного функционирования, связанные с мультиорганным поражением и с вынужденной коррекцией режима посещения школы.

## Заключение

Подводя итог полученным данным, следует заключить, что ФЗТ, проводимая детям с МПС, не оказывает значимого положительного влияния на показатели двигательной функциональной недостаточности, показатели КЖ, обусловленного здоровьем, показатели боли и общей оценки состояния здоровья по ВАШ. При этом у 57% пациентов с ненейронопатическими МПС, несмотря на ФЗТ, отмечалось снижение среднего балла по шкале «функционирование в детском образовательном учреждении», а у 80% детей с нейронопатическими МПС — ухудшение показателя «физическое функционирование». Тем не менее отмечена динамическая стабилизация большинства рассматриваемых исходов, сообщаемых родителями пациентов, на фоне ФЗТ, проводимой в течение периода не менее 11 мес. Кроме того, по данным заполнения родителями пациентов опросника PedsQL выявлено, что у 50% детей с нейронопатическими формами МПС и у 57% детей с ненейронопатическими формами МПС на фоне ФЗТ медианной продолжительностью 14 [11; 22] и 17 [12; 22] мес соответственно происходило нарастание среднего балла по шкале «эмоциональное функционирование». По данным заполнения родителями пациентов ВАШ у 50% детей с нейронопатическими МПС имело место улучшение общего состояния здоровья на фоне ФЗТ, медианной продолжительностью 14 [11; 22] мес.

Таким образом, для предотвращения регресса и улучшения КЖ детям с МПС, несмотря на проведение патогенетического (ферментозаместительного) лечения, необходима дополнительная психологическая и педагогическая помощь, показано проведение регулярной двигательной реабилитации. В курировании и реабилитации детей с МПС должны участвовать специалисты лечебной физкультуры и физиотерапии, педагоги, детские и семейные психологи, службы социальной поддержки семей, воспитывающие детей с мультиорганным поражением. Основной целью работы указанных специалистов должно стать достижение адекватной социальной адаптации пациентов и улучшение КЖ пациентов и их семей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421–52.

2. Giugliani R., Federhen A., da Silva A.A., Bittar C., Souza C.M., Netto C. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Res. Rep. Endocr. Disord.* 2012; 2: 53–64. <https://doi.org/10.2147/RRED.S24769>
3. Hendriksz C.J., Berger K.I., Lampe C., Kircher S.G., Orchard P.J., Southall R., et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2016; 11(1): 119. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0503-2>
4. Raluy-Callado M., Chen W.H., Whiteman D.A., Fang J., Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8: 101. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-101>
5. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. *Lysosomal Storage Disorders*. Berlin: Springer; 2007.
6. Bjoraker K.J., Delaney K., Peters C., Krivit W., Shapiro E.G. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006; 27(4): 290–6. <https://doi.org/10.1097/00004703-200608000-00002>
7. Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; c1993-2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
8. Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V., Vieira T., Artigalás O., Pinto L.L., et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet. Mol. Biol.* 2010; 33(4): 589–604. <https://doi.org/10.1590/s1415-4752010005000093>
9. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
10. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
11. Brands M.M., Güngör D., van den Hout J.M., Karstens F.P., Oussoren E., Plug I., et al. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey. *J. Inher. Metab. Dis.* 2015; 38(2): 323–31. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9737-0>
12. Guffon N., Heron B., Chabrol B., Feillet F., Montauban V., Valayanopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015; 10: 43. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0259-0>
13. Matos M.A., Ferri-de-Barros F., Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL. *J. Child Health Care.* 2019; 23(2): 278–85. <https://doi.org/10.1177/1367493518787319>
14. Needham M., Packman W., Quinn N., Rappoport M., Aoki C., Bostrom A., et al. Health-related quality of life in patients with MPS II. *J. Genet. Couns.* 2015; 24(4): 635–44. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9791-7>
15. Politei J.M., Gordillo-González G., Guelbert N.B., de Souza C.F.M., Lourenço C.M., Solano M.L., et al. Recommendations for evaluation and management of pain in patients with mucopolysaccharidosis in Latin America. *J. Pain Symptom. Manage.* 2018; 56(1): 146–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.03.023>
16. Shapiro E.G., Rudser K., Ahmed A., Steiner R.D., Delaney K.A., Yund B., et al. A longitudinal study of emotional adjustment, quality of life and adaptive function in attenuated MPS II. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 7: 32–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.03.005>
17. Giugliani R., Harmatz P., Lin S.P., Scarpa M. Assessing the impact of the five senses on quality of life in mucopolysaccharidoses. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01368-x>
18. Varni J.W., Seid M., Rode C.A. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med. Care.* 1999; 37(2): 126–39. <https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003>
19. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Childhood Health Assessment Questionnaire (instruction). Available at: [https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq\\_instructions\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq_instructions_508.pdf)
20. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002.
21. Dempster H., Porepa M., Young N., Feldman B.M. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(8): 1768–74. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200108\)44:8<1768::AID-ART312>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8<1768::AID-ART312>3.0.CO;2-Q)
22. Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J., et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 229–40. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>
23. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R., et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet. Med.* 2011; 13(2): 95–101. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181fea459>
24. Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R., Guffon N., Teles E.L., Miranda M.C., et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005; 115(6): e681–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1023>
25. Lin H.Y., Chen M.R., Chuang C.K., Chen C.P., Lin D.S., Chien Y.H., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI – experience in Taiwan. *J. Inher. Metab. Dis.* 2010; 33(Suppl. 3): S421–7. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9212-5>
26. Lin H.Y., Chuang C.K., Wang C.H., Chien Y.H., Wang Y.M., Tsai F.J., et al. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 7: 63–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.04.003>
27. Giugliani R., Lampe C., Guffon N., Ketteridge D., Leão-Teles E., Wraith J.E., et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) – 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(8): 1953–64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36584>
28. Tylki-Szymanska A., Marucha J., Jurecka A., Syczewska M., Czartoryska B. Efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J. Inher. Metab. Dis.* 2010; 33(2): 151–7. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9059-9>
29. Parini R., Rigoldi M., Tedesco L., Boffi L., Brambilla A., Bertolotti S., et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2015; 3: 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.03.011>
30. Brands M.M., Oussoren E., Ruijter G.J., Vollebregt A.A., van den Hout H.M., Joosten K.F., et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 109(1): 70–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.013>

## REFERENCES

1. Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421–52.
2. Giugliani R., Federhen A., da Silva A.A., Bittar C., Souza C.M., Netto C. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Res. Rep. Endocr. Disord.* 2012; 2: 53–64. <https://doi.org/10.2147/RRED.S24769>
3. Hendriksz C.J., Berger K.I., Lampe C., Kircher S.G., Orchard P.J., Southall R., et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2016; 11(1): 119. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0503-2>
4. Raluy-Callado M., Chen W.H., Whiteman D.A., Fang J., Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8: 101. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-101>
5. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. *Lysosomal Storage Disorders*. Berlin: Springer; 2007.
6. Bjoraker K.J., Delaney K., Peters C., Krivit W., Shapiro E.G. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006; 27(4): 290–6. <https://doi.org/10.1097/00004703-200608000-00002>

7. Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; c1993–2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
8. Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V., Vieira T., Artigalás O., Pinto L.L., et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet. Mol. Biol.* 2010; 33(4): 589–604. <https://doi.org/10.1590/s1415-47572010005000093>
9. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
10. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
11. Brands M.M., Güngör D., van den Hout J.M., Karstens F.P., Oussoren E., Plug I., et al. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(2): 323–31. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9737-0>
12. Guffon N., Heron B., Chabrol B., Feillet F., Montauban V., Valayanopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015; 10: 43. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0259-0>
13. Matos M.A., Ferri-de-Barros F., Guarniero R. Quality of life evaluation in patients with mucopolysaccharidosis using PedsQL. *J. Child Health Care.* 2019; 23(2): 278–85. <https://doi.org/10.1177/1367493518787319>
14. Needham M., Packman W., Quinn N., Rappoport M., Aoki C., Bostrom A., et al. Health-related quality of life in patients with MPS II. *J. Genet. Couns.* 2015; 24(4): 635–44. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9791-7>
15. Politei J.M., Gordillo-González G., Guelbert N.B., de Souza C.F.M., Lourenço C.M., Solano M.L., et al. Recommendations for evaluation and management of pain in patients with mucopolysaccharidosis in Latin America. *J. Pain Symptom. Manage.* 2018; 56(1): 146–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.03.023>
16. Shapiro E.G., Rudser K., Ahmed A., Steiner R.D., Delaney K.A., Yund B., et al. A longitudinal study of emotional adjustment, quality of life and adaptive function in attenuated MPS II. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 7: 32–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.03.005>
17. Giugliani R., Harmatz P., Lin S.P., Scarpa M. Assessing the impact of the five senses on quality of life in mucopolysaccharidoses. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01368-x>
18. Varni J.W., Seid M., Rode C.A. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med. Care.* 1999; 37(2): 126–39. <https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003>
19. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Childhood Health Assessment Questionnaire (instruction). Available at: [https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq\\_instructions\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq_instructions_508.pdf)
20. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of the STATISTICA [Statisticheskii analiz meditsinskih dannykh. Primeniye paketa prikladnykh programm STATISTICA]*. Moscow: Mediasfera; 2002. (in Russian)
21. Dempster H., Porepa M., Young N., Feldman B.M. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(8): 1768–74. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200108\)44:8<1768::AID-ART312>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8<1768::AID-ART312>3.0.CO;2-Q)
22. Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J., et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 229–40. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>
23. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R., et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet. Med.* 2011; 13(2): 95–101. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181fea459>
24. Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R., Guffon N., Teles E.L., Miranda M.C., et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005; 115(6): e681–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1023>
25. Lin H.Y., Chen M.R., Chuang C.K., Chen C.P., Lin D.S., Chien Y.H., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI – experience in Taiwan. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33(Suppl. 3): S421–7. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9212-5>
26. Lin H.Y., Chuang C.K., Wang C.H., Chien Y.H., Wang Y.M., Tsai F.J., et al. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 7: 63–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.04.003>
27. Giugliani R., Lampe C., Guffon N., Ketteridge D., Leão-Teles E., Wraith J.E., et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) – 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(8): 1953–64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36584>
28. Tylki-Szymanska A., Marucha J., Jurecka A., Syczewska M., Czartoryska B. Efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33(2): 151–7. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9059-9>
29. Parini R., Rigoldi M., Tedesco L., Boffi L., Brambilla A., Bertoletti S., et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2015; 3: 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.03.011>
30. Brands M.M., Oussoren E., Ruijter G.J., Vollebregt A.A., van den Hout H.M., Joosten K.F., et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 109(1): 70–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.013>