

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Осипова Л.А.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Подклетнова Т.В.¹

Адаптивные навыки детей с мукополисахаридозами

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

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

Введение. Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких летальных лизосомных болезней накопления. Произошедший в последние два десятилетия прогресс в патогенетическом и симптоматическом лечении МПС привёл к увеличению продолжительности жизни пациентов. Для оптимизации медицинской и психолого-педагогической помощи в условиях новых подходов к лечению МПС необходимы исследование и оценка функциональных возможностей больных.

Цель исследования — изучение адаптивных навыков и влияния на них ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у детей с МПС с использованием шкалы адаптивного поведения Вайнленд.

Материалы и методы. Полуструктурированное интервью для заполнения шкалы Вайнленд было проведено с одним из родителей 59 детей с МПС: 41 пациент с нейронопатическим вариантом течения МПС (20 детей получали патогенетическую ФЗТ, 21 — не получал); 18 пациентов с ненейронопатическим вариантом течения МПС (8 детей получали ФЗТ, 10 — не получали). Исследование динамических изменений адаптивных навыков выполнено у 11 пациентов с нейронопатическим течением МПС.

Результаты. Для детей с нейронопатическими МПС характерны низкий уровень и динамический регресс, стагнация или замедление приобретения моторных, коммуникативных, повседневных и социальных навыков. Более 75% пациентов с ненейронопатическими МПС имеют средние низкие или низкие уровни составного показателя адаптивного поведения. ФЗТ не продемонстрировала значимого влияния на показатели адаптивных функций пациентов с МПС. У детей, получающих патогенетическое лечение, отмечена статистически незначимая тенденция к лучшему уровню коммуникативных навыков. Необходимость еженедельного проведения лечебных инфузий может оказывать негативное влияние на социализацию пациентов.

Заключение. Для коррекции имеющегося дефицита адаптивных навыков и, соответственно, для достижения адекватной социальной адаптации пациентов с МПС, имеющих сохранный интеллект, необходима разработка программ двигательной, педагогической и социальной реабилитации.

Ключевые слова: мукополисахаридозы; адаптивные навыки; шкала адаптивного поведения Вайнленд; реабилитация; социальная адаптация

Для цитирования: Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Адаптивные навыки детей с мукополисахаридозами. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023; 4(1): 6-14. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-6-14> <https://elibrary.ru/bolixb>

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

Участие авторов:

Осипова Л.А. концепция, сбор данных, обработка и анализ полученных данных, написание текста, редактирование текста;

Кузенкова Л.М. концепция, редактирование текста;

Подклетнова Т.В. концепция, 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 20.02.2023

Принята к печати 03.03.2023

Опубликована 20.04.2023

Liliya A. Osipova¹, Ludmila M. Kuzenkova^{1,2}, Tatyana V. Podkletnova¹

Adaptive skills in children with mucopolysaccharidoses

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare lethal lysosomal storage disorders. The progress in pathogenetic and symptomatic treatment, achieved in the last two decades, has resulted in increased life expectancy of patients. Assessment of functional abilities of patients is necessary for optimization of medical, psychological, and pedagogical support.

The aim of the study. To study the adaptive skills, measured with Vineland Adaptive Behavior Scales, and the impact of enzyme-replacement therapy on adaptive skills in MPS children.

Materials and methods. A semi-structured interview for Vineland Adaptive Behavior Scales filling was carried out with one of the parents of 59 children with MPS. 41 patients had neuronopathic disease: 20 children received pathogenetic enzyme replacement therapy (ERT), 21 patients didn't receive ERT. 18 patients exhibited non-neuronopathic disease: 8 children received ERT, 10 — didn't receive pathogenetic therapy.

Dynamical changes in adaptive skills were investigated in 11 patients with neuronopathic MPS.

Results. Low level of adaptive motor, communication, daily living and socialization skills and their dynamical regress, stagnation or deceleration are characteristic for children with neuronopathic MPS. More than 75% of non-neuronopathic MPS patients have moderately low and low levels of adaptive behavior composite. ERT hasn't demonstrated significant impact on adaptive skills in MPS patients. Non-significant tendency toward better level of communication skills has been noticed in children, receiving pathogenetic therapy. Necessity of weekly infusion may have a negative influence on patients' socialization.

Conclusion. Elaboration of motor, pedagogical, and social rehabilitation programs is needed for correction of deficiency in adaptive skills and achieving adequate social adaptation in MPS children with preserved cognitive abilities.

Keywords: mucopolysaccharidoses; adaptive skills; Vineland Adaptive Behavior Scales; rehabilitation; social adaptation

For citation: Osipova L.A., Kuzenkova L.M., T.V. Podkletnova. Adaptive skills in children with mucopolysaccharidoses. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(1): 6–14. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-6-14>
<https://elibrary.ru/bolixb> (In Russian)

For correspondence: Liliya A. Osipova, 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

Information about the authors

Osipova L.A. <https://orcid.org/0000-0002-6545-4121>

Kuzenkova L.M. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

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;

Podkletnova T.V. concept, text editing.

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received: February 2, 2023

Accepted: March 3, 2023

Published: April 20, 2023

Введение

Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких летальных лизосомных болезней накопления, развивающихся вследствие функциональной недостаточности ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны (ГАГ) [1, 2]. 11 описанных ферментов, отвечающих за распад ГАГ, обуславливают развитие 7 типов и 11 подтипов МПС. Клиническая картина МПС представлена мультисистемным непрерывно прогрессирующими патологическим процессом, происходящим на фоне накопления продуктов аномального метаболизма. Характерно появление органомегалии, множественного дизостоза, тугоподвижности в суставах, изменений черт лица [2–4]. В патологический процесс также вовлекаются дыхательные пути, сердце, слуховой и зрительный анализаторы. Пациенты с тяжёлыми формами МПС I, II и VII типов и все пациенты с МПС III типа имеют грубое нарушение психического развития и прогрессирующее (нейродегенеративное, нейропатическое) течение заболевания [2–15].

Произошедший в последние два десятилетия прогресс в патогенетическом и симптоматическом лечении МПС привёл к увеличению продолжительности жизни пациентов, в связи с чем особо значимой стала оценка длительного прогноза и функциональных возможностей больных. Анализ функциональных исходов лечения, одним из ключевых показателей которых являются адаптивные навыки, необходим для разработки прицельной коррекции медицинской и психолого-педагогической помощи и долгосрочного планирования жизни пациентов [16, 17].

Под адаптивными навыками следует подразумевать выполнение повседневной деятельности, необходимой для личной и социальной состоятельности. Адаптивным функциям присущи три основных свойства. Адаптивные функции отражают привычное выполнение действий, а не способность к их выполнению; адаптивные функции определяются ожиданиями и стандартами окружающих и улучшаются с возрастом [16, 18].

Несмотря на очевидное влияние прогрессирующего мультиорганного поражения на адаптивные навыки, публикации, посвящённые их описанию у пациентов с МПС, в литературе крайне редки.

Материалы и методы

Проведён поперечный анализ адаптивных навыков у 59 детей с МПС: 41 пациент имел нейронопатический вариант течения МПС, из них 20 детей получали патогенетическую ферментозаместительную терапию (ФЗТ) (4 — с МПС I типа (синдромом Гурлер), 1 — с МПС I типа (синдромом Гурлер–Шейе), 15 — с тяжёлой формой МПС II типа), 21 пациент не получал ФЗТ (2 — с МПС I типа (синдромом Гурлер), 7 — с тяжёлой формой МПС II типа, 8 — с МПС IIIA типа, 4 — с МПС IIIB типа). Ненейронопатический вариант течения МПС имели 18 пациентов: 8 детей получали ФЗТ (6 — с лёгкой формой МПС II типа, 2 — с МПС VI типа), 10 — не получали патогенетического лечения (1 — с МПС I типа (синдромом Гурлер–Шейе), 6 — с лёгкой формой МПС II типа, 3 — с МПС IVA типа). Никто из пациентов не подвергался ранее трансплантации

темопоэтических стволовых клеток. Исследование динамических изменений адаптивных навыков выполнено у 11 из 59 пациентов. Все пациенты, участвовавшие в динамическом анализе, имели нейронопатический вариант течения МПС (1 — МПС I типа (синдром Гурлер); 6 — тяжёлую форму МПС II типа; 2 — МПС IIIA типа; 2 — МПС IVA типа); 7 из них (1 — с МПС I типа (синдромом Гурлер); 6 — с тяжёлой формой МПС II типа) получали ФЗТ.

Для характеристики адаптивного поведения использовалась шкала адаптивного поведения Вайнленд. Сбор данных для заполнения исследовательской формы шкалы [18] проводился с помощью полуструктурированного интервью с одним из родителей ребёнка.

Шкала Вайнленд определяет адаптивные функции в 4 сферах (доменах): коммуникации, повседневных навыков, социализации и моторных навыков. В результате заполнения всех доменов вычисляется составной балл адаптивного поведения. Каждый из 4 основных доменов включает 2–3 субдомена. Домен коммуникации состоит из рецептивного, экспрессивного и письменного субдоменов; домен повседневных навыков — из личного, домашнего и общественного субдоменов; домен социализации — из субдоменов межличностных отношений, игры и досуга, адаптации; домен моторных навыков — из субдоменов крупной и мелкой моторики. В связи с наличием моторного дефицита у пациентов с МПС домен моторных навыков, предназначенный для исследования соответствующей сферы у детей до 6 лет, был также рассмотрен у детей 6 лет и старше. Результаты 4 доменов и составного показателя адаптивного поведения выражались в стандартных баллах (средний балл — 100, стандартное отклонение — 15) для соответствующего возраста и в виде дефицита возрастных эквивалентов (разницы хронологического возраста и возрастного эквивалента навыка в месяцах) [19, 20]. Максимальный возрастной эквивалент для рецептивного субдомена — 7 лет 10 мес (94 мес), а для моторного домена, субдоменов крупной и мелкой моторики — 5 лет 11 мес (71 мес). Дефицит адаптивных навыков по домену моторных функций у пациентов старше 5 лет 11 мес (71 мес) рассчитывался вычитанием из 71 мес (максимально достижимого возрастного эквивалента моторных навыков) возрастного эквивалента навыка в месяцах. Для клинической интерпретации результатов использовались соответствующие стандартным баллам уровни адаптивных навыков: высокий уровень — 131–160 стандартных баллов и выше, средний высокий уровень — 116–130 стандартных баллов, адекватный уровень — 85–115, средний низкий уровень — 70–84, низкий уровень — 69 и ниже. Для пациентов в возрасте 5 лет и старше была применена первая часть домена нарушений поведения. Результаты нарушений поведения отражены в виде незначительного, среднего и значительного уровней. Для статистических расчётов незначительному уровню нарушений поведения

был присвоен 1 балл, среднему уровню нарушений поведения — 2, значительному уровню нарушений поведения — 3.

Для статистических расчётов была использована программа «Statistica v. 10» («StatSoft, Inc.»). Описательные характеристики представлены в виде медиан и интерквартильных размахов [ИКР], минимальных и максимальных значений признаков. Сравнение двух независимых групп по количественному или качественному порядковому признаку выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни, сравнение количественных и качественных порядковых показателей, изменяющихся в динамике, — с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. Значение $p \leq 0,05$ было принято за статистически значимый уровень [21–23].

Результаты

В табл. 1 и табл. 2 представлена сравнительная характеристика показателей адаптивных функций и нарушений поведения у пациентов, получающих и не получающих ФЗТ, с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС соответственно.

Статистически значимых различий в показателях адаптивных навыков между пациентами с нейронопатическими МПС, получающими и не получающими ФЗТ, не найдено. Медианы и ИКР показателей стандартных баллов по всем доменам и составного балла адаптивного поведения пациентов с нейронопатическими формами МПС соответствовали низкому адаптивному уровню (< 70 стандартных баллов), а дефицит возрастных эквивалентов демонстрировал грубое отставание от хронологического возраста. Полученные данные отражают наличие тяжёлых когнитивных и моторных нарушений в данной группе детей. У пациентов с ненейронопатическими МПС, получающих ФЗТ, стандартный балл моторных функций был статистически значимо выше, чем у пациентов, не получающих ФЗТ ($p = 0,016$). Дефицит возрастных эквивалентов моторных функций у детей с ненейронопатическими МПС, получающих ФЗТ, также был статистически значимо меньше, чем у детей, не получающих ФЗТ ($p = 0,030$). Однако нельзя исключить влияния низкого уровня моторных функций у входящих в состав второй группы 3 пациентов с МПС IVA типа. При исключении пациентов с МПС IVA типа сравнение двух групп пациентов с ненейронопатическими МПС по стандартному баллу моторных функций и по дефициту возрастных эквивалентов моторных навыков не выявило статистически значимых различий ($p = 0,083$ для стандартных баллов и $p = 0,148$ для дефицита возрастных эквивалентов). Следует уточнить, что стандартный балл моторных функций соответствовал адекватному уровню у 7 (88%) из 8 пациентов с ненейронопатическими МПС (с МПС I, II и VI типов), получающих ФЗТ, и был на таком уровне только у 4 (57%) из 7 пациентов с ненейронопатическими формами

МПС I и II типов, не получающих ФЗТ. Медианы показателей домена повседневных навыков у пациентов с ненейронопатическими типами МПС, как получающих, так и не получающих ФЗТ, соответствовали среднему низкому адаптивному уровню; при этом у 4 (50%) из 8 пациентов, получающих ФЗТ, и у 8 (80%) из 10 пациентов, не получающих ФЗТ, уровень стандартных баллов был средним низким или низким; а у 4 (50%) из 8 пациентов, получающих ФЗТ, и у 2 (20%) из 10 пациентов, не получающих ФЗТ, — адекватным. Медиана показателей домена коммуникативных навыков у детей с ненейронопатическими МПС, получающих ФЗТ, соответствовала адекватному уровню, при этом 5 (62,5%) из 8 пациентов демонстрировали соответствующие адекватные показатели, 2 (25%) из 8 детей имели средний низкий и 1 (12,5%) — низкий уровень коммуникации. У пациентов, не получающих ФЗТ, медиана показателей домена коммуникативных навыков указывала на средний низкий адаптивный уровень, который был характерен для 5 (50%) из 10 пациентов, при этом у 3 (30%) уровень коммуникации был адекватным, у 2 (20%) — низким. Показатели де-

фицита возрастных эквивалентов рассматриваемого домена также указывали на статистически незначимое ($p = 0,351$) преимущество пациентов, получающих ФЗТ (10 [4; 22] мес в 1-й группе по сравнению с 21 [9; 25] мес во 2-й группе). Наоборот, медианы стандартных баллов домена социализации у пациентов с ненейронопатическими формами МПС, получающих ФЗТ, указывали на средний низкий адаптивный уровень, а у детей, не получающих ФЗТ, — на адекватный адаптивный уровень. Так 5 (62,5%) из 8 детей, получающих ФЗТ, имели средний низкий балл, 1 (12,5%) — низкий балл, и только 2 (25%) — адекватный балл социализации; при этом 5 (50%) из 10 детей, не получающих ФЗТ, демонстрировали адекватный балл, 5 (50%) — средний низкий балл по указанному домену. Для детей, не получающих патогенетического лечения, также был характерен меньший дефицит возрастных эквивалентов домена социализации, чем у детей, получающих ФЗТ: 20 [8; 27] мес по сравнению с 32 [24; 40] мес ($p = 0,100$). Медианы показателей составных баллов адаптивного поведения в обеих группах детей с ненейронопатическими типами МПС соответствовали сред-

Таблица 1. Адаптивные навыки по шкале Вайнленд у детей с нейронопатическими МПС, получающих и не получающих ФЗТ, медиана [ИКР], мин–макс

Table 1. Adaptive skills according to the Vineland scale in children with neuronopathic MPS receiving and not receiving Enzyme Replacement Therapy (ERT), median [IQR], min–max

Показатель Descriptor	Получающие ФЗТ Receiving ERT (<i>n</i> = 20)	Не получающие ФЗТ Not receiving ERT (<i>n</i> = 21)	<i>p</i>
Возраст, мес Age, months	85 [57; 131] 17–191	68 [55; 94] 12–157	0.171
Продолжительность ФЗТ, мес ERT duration, months	29 [21; 53] 0.2–81	—	
Коммуникация, стандартный балл Communication, standard score	43 [20; 53] 19–82	43 [34; 58] 19–111	0.514
Повседневные навыки, стандартный балл Daily living skills, standard score	33 [19; 59] 19–93	37 [19; 67] 9–97	0.457
Социализация, стандартный балл Socialization, standard score	52 [29; 62] 19–99	52 [46; 70] 19–108	0.389
Моторные навыки, стандартный балл Motor skills, standard score	45 [35; 55] 19–119	47 [33; 68] 19–99	0.725
Составной показатель адаптивного поведения, стандартный балл Adaptive behavior composite, standard score	40 [21; 53] 19–97	41 [30; 58] 19–99	0.355
Коммуникация, дефицит возрастного эквивалента (ВЭ), мес Communication, age equivalent (AE) deficiency, months	56 [40; 116] 4–166	55 [36; 70] –1–148	0.341
Повседневные навыки, дефицит ВЭ, мес Daily living skills, AE deficiency, months	53 [29; 116] 0–164	45 [23; 68] 2–142	0.225
Социализация, дефицит ВЭ, мес Socialization, AE deficiency, months	56 [39; 123] 0–168	51 [35; 73] –1–153	0.257
Моторные навыки, дефицит ВЭ, мес Motor skills, AE deficiency, months	39 [23; 50] –7–70	37 [22; 50] 1–62	0.584
Составной показатель адаптивного поведения, дефицит ВЭ, мес Adaptive behavior composite, AE deficiency, months	53 [34; 120] –1–164	47 [32; 70] 1–148	0.279
Уровень нарушений поведения Maladaptive behaviour level	2 [1; 3] 1–3 [#]	3 [2; 3] 1–3 ^{##}	0.097

Примечание. [#]*n* = 15; ^{##}*n* = 14.

Таблица 2. Адаптивные навыки по шкале Вайнленд у детей с ненейронопатическими МПС, получающих и не получающих ФЗТ, медиана [ИКР], мин–макс

Table 2. Adaptive skills according to the Wineland scale in children with non- neuronopathic MPS receiving and not receiving ERT, median [IQR], min–max

Показатель Descriptor	Получающие ФЗТ Receiving ERT (n = 8)	Не получающие ФЗТ Not receiving ERT (n = 10)	P
Возраст, мес Age, months	112 [93; 118] 6–145	69 [53; 94] 15–175	0.198
Продолжительность ФЗТ, мес ERT duration, months	32 [19; 52] 0.4–66.0	—	
Коммуникация, стандартный балл Communication standard score	89 [77; 98] 67–104	79 [74; 87] 64–99	0.307
Повседневные навыки, стандартный балл Daily skills, standard score	82 [67; 98] 52–113	77 [68; 84] 50–90	0.450
Социализация, стандартный балл Socialization, standard score	81 [77; 85] 65–109	86 [74; 90] 71–95	0.625
Моторные навыки, стандартный балл Motor skills, standard score	97 [91; 113] 68–113	79 [56; 85] 48–102	0.016
Составной показатель адаптивного поведения, стандартный балл Composite indicator of adaptive behavior, standard score	77 [71; 87] 59–105	74 [69; 78] 57–89	0.625
Коммуникативные навыки, дефицит возрастного эквивалента (ВЭ), мес Communication skills, age equivalent (AE) deficiency, months	10 [4; 22] –1–46	21 [9; 25] 1–67	0.351
Повседневные навыки, дефицит ВЭ, мес Daily skills, AE deficiency, months	17 [4; 37] –3–57	16 [12; 20] 2–88	0.894
Социальные навыки, дефицит ВЭ, мес Social skills, AE deficiency, months	32 [24; 40] –3–68	20 [8; 27] 2–61	0.100
Моторные навыки, дефицит ВЭ, мес Motor skills, AE deficiency, months	2 [0; 6] 0–24	12 [6; 30] 0–38	0.030
Составной показатель адаптивного поведения, дефицит ВЭ, мес Composite indicator of adaptive behavior, AE deficiency, months	19 [14; 30] –1–57	16 [11; 20] 2–72	0.564
Уровень нарушений поведения Behaviour disorders level	1 [1; 1] (0–2) [#]	1 [1; 1] (1–2) ^{##}	0.721

Примечание/Note. [#]n = 7; ^{##}n = 6.

нему низкому адаптивному уровню. При этом 6 (75%) из 8 пациентов, получающих ФЗТ, и 8 (80%) из 10 пациентов, не получающих ФЗТ, показали средний низкий или низкий уровень составного показателя адаптивного поведения.

По результатам заполнения шкалы Вайнленд представлена динамика стандартных баллов, дефицита возрастных эквивалентов доменов и составного показателя адаптивного поведения, разница стандартных баллов и возрастных эквивалентов между вторым и первым обследованием, а также динамика уровня нарушений поведения у 11 пациентов с нейронопатическими типами МПС (табл. 3). Медиана времени между первым и вторым исследованием составила 11 [6; 13] мес, минимум — 5 мес, максимум — 15 мес.

Продемонстрировано, что за указанный, достаточно непродолжительный период времени (медиана 11 [6; 13] мес) у пациентов с нейронопатическими МПС произошло статистически значимое ухудшение стандартных баллов коммуникативных, повседневных, социальных навыков, а также составного показателя адаптивного поведения, что может указывать на регресс указанных функций, замедление развития или

отсутствие динамики навыков. Отрицательные значения разницы стандартных баллов в последнем столбце табл. 3 подтверждают данные выводы. Регресс моторных навыков в стандартных баллах не достигал статистической значимости, что могло быть обусловлено нарастанием показателя на 23 балла у самого младшего пациента (11 мес) на фоне продолжающегося быстрого приобретения моторных навыков и стагнацией двигательных функций с минимальной потерей баллов у пациентов, не достигших возраста дебюта двигательных нарушений. Анализ динамики дефицита возрастных эквивалентов адаптивных навыков показал значимые различия по всем доменам, в том числе моторному, а также по составному баллу адаптивного поведения, что указывает на возможность выявления нарастающего отставания от хронологического возраста даже в отсутствие утраты ранее приобретенных навыков, при указанном варианте оценки. Учитывая рассматриваемую продолжительность наблюдения (медиана 11 [6; 13] мес) и показанные в последнем столбце табл. 3 значения разниц возрастных эквивалентов (а не их дефицита), медианы которых варьировали от –1 до 0 мес, а ИКР соответствовали потере/приобретению

Таблица 3. Динамика адаптивных навыков по шкале Вайнленд у детей с нейронопатическими МПС, медиана [ИКР], мин–макс

Table 3. Trend in adaptive skills according to the Vineland scale in children with neuronopathic MPS receiving and not receiving ERT, median [IQR], min–max

Показатель Descriptor	Первое исследование First study (n = 11)	Второе исследование Second study (n = 11)	p	Разница стандартные баллы/ВЭ Difference standard scores/AE
Возраст, мес Age, months	63 [51; 75] 11–113	68 [63; 88] 17–128	0.003	–
Число пациентов, получающих ФЗТ Number of patients receiving ERT	6/11	7/11	–	–
Коммуникация, стандартный балл Communication, standard score	50 [42; 66] 23–96	41 [33; 58] 19–82	0.003	–6 [–10; –3] –14(–2)
Повседневные навыки, стандартный балл Daily Skills, standard Score	46 [24; 66] 19–102	31 [19; 58] 19–93	0.008	–8 [–18; –5] –26–0
Социализация, стандартный балл Socialization, standard score	55 [50; 69] 36–108	50 [46; 61] 22–99	0.003	–6 [–8; –2] –14(–1)
Моторные навыки, стандартный балл Motor skills, standard score	47 [41; 73] 30–96	42 [39; 59] 19–119	0.068	–6 [–11; –1] –14–23
Составной показатель адаптивного поведения, стандартный балл Composite indicator of adaptive behavior, standard score	45 [36; 64] 23–100	39 [30; 55] 19–97	0.003	–6 [–8; –3] –13(–2)
Коммуникативные навыки, дефицит возрастного эквивалента (ВЭ), мес Communication skills, age equivalent (AE) deficiency, months	47 [27; 58] 1–102	56 [36; 75] 4–117	0.003	–1 [–3; 2] –7–5
Повседневные навыки, дефицит ВЭ, мес Daily skills, AE deficiency, months	42 [16; 59] –1–97	54 [29; 68] 0–111	0.003	0 [–4; 3] –8–5
Социальные навыки, дефицит ВЭ, мес Social skills, AE deficiency, months	51 [27; 63] –2–102	57 [39; 78] 0–120	0.003	–1 [–3; 2] –7–4
Моторные навыки, дефицит ВЭ, мес Motor skills, AE deficiency, months	37 [16; 45] 0–53	45 [24; 47] –7–59	0.019	0 [–3; 3] –6–13
Составной показатель адаптивного поведения, дефицит ВЭ, мес Composite indicator of adaptive behavior, AE deficiency, months	44 [20; 60] –1–100	53 [32; 74] –1–116	0.005	–1 [–3; 3] –4–6
Уровень нарушений поведения Behaviour disorders level	2,5 [2; 3] 1–3 [#]	3 [2; 3] 1–3 ^{##}	§	–

Примечание. [#]n = 6; ^{##}n = 9; [§]недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, только у 1 из 6 пациентов произошло ухудшение показателя в динамике.
Note. [#]n = 6; ^{##}n = 9; [§]There are not enough observations with a change in values for calculation, only 1 out of 6 patients experienced a deterioration in the indicator over following up.

навыков в диапазоне 2–4 мес, можно сделать вывод о стагнации развития в рассматриваемой группе пациентов. Нарушения поведения, как видно из табл. 3, были выражеными при первом и при втором исследовании и не продемонстрировали значимого нарастания.

Обсуждение

Согласно представленным данным, для пациентов с нейродегенеративным течением МПС характерны низкий уровень и динамический регресс/стагнация/замедление приобретения адаптивных навыков. Продемонстрированные нами закономерности подтверждают ранее опубликованные немногочисленные наблюдения адаптивных навыков у пациентов с МПС. Так, J.B. Holt и соавт. (2011), оценившие адаптивные функции пациентов с МПС II типа по возрастным эквивалентам шкал Scales of Independent Behavior и Pediatric Evaluation of Disability Inventory, установили, что больные с нейронопатической формой до-стигают плато навыков в возрасте 48–60 мес жизни

и в последующем резко теряют достигнутый уровень адаптации [10]. M. Needham и соавт. (2014), используя шкалу адаптивного поведения Вайнленд-II, выявили соответствующие низкому адаптивному уровню стандартные баллы всех доменов и составного показателя адаптивного поведения у пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера (n = 29; средний возраст $8,86 \pm 4,76$ года) и значительную негативную корреляцию между возрастом больных и стандартными баллами всех доменов шкалы [24].

C.B. Whitley и соавт. (2018) продемонстрировали снижение показателей возрастных эквивалентов и коэффициента развития по шкале Вайнленд-II за 12 мес наблюдения у 9 из 14 и у 11 из 14 пациентов с МПС IIIB типа (возраст 1,6–31,7 года) соответственно [25]. Другое проспективное исследование естественного течения МПС IIIA типа (n = 15, возраст на момент включения от 2,1 до 9,2 года) и МПС IIIB (n = 10; возраст на момент включения 2,3–13,7 года) показало, что составной показатель адаптивного поведения по шкале

Вайнленд-II обратно коррелировал с возрастом пациентов ($R^2 = 0,73$; $p < 0,001$; коэффициент корреляции Пирсона $-0,85$; $p < 0,0001$) и уменьшился в течение 6 мес в среднем на 5,09 балла ($p = 0,0004$; $n = 22$) [26]. В нашем исследовании за медианный период 11 [6; 13] мес изменение составного показателя адаптивного поведения соответствовало -6 [-8 ; -3] стандартным баллам. E. Shapiro и соавт. (2018) на основании динамического сбора данных шкалы Вайнленд-II у 7 пациентов с быстро прогрессирующей формой МПС IIIA типа (возраст 7,5–13,5 года) установили, что потеря навыков коммуникации, социализации и повседневных действий за год соответствует 4–8 мес [27]. Примечательно, что данное исследование также демонстрирует более быструю утрату адаптивных навыков, выраженных в возрастных эквивалентах, за год, по сравнению с таковыми в нашем исследовании, где темп уменьшения возрастных эквивалентов больше соответствовал стагнации развития. Более быстрый регресс функциональных возможностей пациентов в описанных выше исследованиях был обусловлен, с одной стороны, большим возрастом участников, а с другой — мог относиться к неоднородности нашей группы, включающей пациентов с различными типами нейронопатическими МПС, и к широкому спектру тяжести МПС в целом.

В настоящем исследовании также было показано, что значимый дефицит адаптивных навыков имел место и у пациентов с ненейронопатическими МПС, в том числе получающих ФЗТ. При этом выявлена тенденция к лучшим показателям моторных и коммуникативных навыков у пациентов, получающих ФЗТ, и к лучшей социализации — у пациентов, не получающих патогенетического лечения.

Результаты исследований, проведённых ранее в других странах, единогласно подтверждают наличие недостаточности моторных и повседневных навыков у пациентов с лёгкой формой МПС II типа [24, 28]. Кроме того, J.B. Holt и соавт. [10], M. Needham и соавт. [24], E.G. Shapiro и соавт. [28] указывали на регресс моторных навыков у пациентов с ненейронопатической формой синдрома Хантера, в том числе на фоне ФЗТ.

Однако показатели зарубежных исследований не согласуются с результатами нашего анализа в отношении коммуникативных и социальных функций пациентов с ненейронопатическими МПС. Так J.B. Holt и соавт., оценившие адаптивные функции пациентов с МПС II типа с помощью возрастных эквивалентов шкал Scales of Independent Behavior и Pediatric Evaluation of Disability Inventory, показали, что пациенты с ненейронопатической формой имели нормальные или соответствующие нижней границе нормы адаптивные функции [10]. E.G. Shapiro и соавт. [28], M. Needham и соавт. [24] установили наличие адекватных уровней социализации и коммуникации у пациентов с лёгкой формой МПС II типа по данным шкалы Вайнленд-II ($n = 15$ и $n = 22$ соответственно). Различия в резуль-

татах представленного нами анализа и зарубежных исследований, с одной стороны, могут быть обусловлены включением в наш анализ больных с различными ненейронопатическими типами МПС, а с другой — разной тяжестью заболевания у пациентов в рамках одного типа и варианта течения заболевания.

Лучшие показатели моторных навыков ($p = 0,016$ и $p = 0,030$ для стандартных баллов и дефицита возрастных эквивалентов соответственно) у наших пациентов с ненейронопатическими МПС, получающих ФЗТ, по сравнению с таковыми в группе, не получающей ФЗТ, могли быть обусловлены улучшением дыхательных функций, нарастанием подвижности в суставах и общей выносливости на фоне ФЗТ. Интересно, что ранее M. Needham и соавт. (2014) была продемонстрирована положительная взаимосвязь между продолжительностью ФЗТ и функциями крупной моторики ($r = 0,249$; $p = 0,054$), а также между продолжительностью ФЗТ и общим моторным доменом ($r = 0,235$; $p = 0,077$) по шкале адаптивного поведения Вайнленд-II у пациентов с МПС II типа [24].

Выявленные нами преимущества коммуникативных функций у пациентов, получающих ФЗТ, по сравнению с пациентами, не получающими лечения, могут указывать на улучшение состояния ЛОР-органов, познавательных способностей, общего самочувствия и мелкой моторики у детей, получающих патогенетическую терапию. Ранее E.G. Shapiro и соавт. обнаружили корреляцию между ранним возрастом начала ФЗТ и большим показателем IQ у пациентов с лёгкой формой МПС I типа ($n = 29$).

Большая доля адекватной социальной адаптации в группе детей, не получающих ФЗТ, по сравнению с группой детей, получающих ФЗТ (50% и 25% соответственно), предполагает ограничение социальных контактов пациентов, длительно наблюдающихся с диагнозом МПС, диктующим необходимость регулярного прохождения обследований и еженедельного присутствия в клинике для проведения инфузий. Следует учитывать и возможность недостаточного внимания родителей к социальному аспекту воспитания детей с МПС, что может быть обусловлено большой нагрузкой на ухаживающих лиц. Не исключено наличие интернализирующих расстройств (низкой самооценки, тревоги, депрессивных проявлений), которые могут являться как причиной, так и следствием ограниченной социализации у пациентов более старшего возраста.

Выявленный в нашем исследовании дефицит всех доменов адаптивных навыков у детей с ненейронопатическими МПС указывает на необходимость активного участия в реабилитации данных пациентов специалистов лечебной физкультуры и физиотерапии, педагогов, детских и семейных психологов, а также служб социальной поддержки семей, воспитывающих детей с мультиорганным поражением и сохранными когнитивными способностями. Активное привлече-

ние и работа указанных специалистов должны быть направлены на достижение адекватной социальной адаптации пациентов. Ранее мнение о недостаточной педагогической и реабилитационной поддержке пациентов с лёгкими формами МПС высказывали E.G. Shapiro и соавт., показавшие наличие значительных физических и/или когнитивных проблем у больных с лёгкими формами МПС [29].

Заключение

Для детей с нейронопатическими МПС характерны низкий уровень и динамический регресс, стагнация или замедление приобретения моторных, коммуникативных, повседневных и социальных навыков. Одновременное использование показателей стандартных баллов и возрастных эквивалентов удобно для точной характеристики происходящих со временем изменений. Более 75% пациентов с ненейронопатическими МПС имеют средние низкие или низкие уровни составного показателя адаптивного поведения. ФЗТ не продемонстрировала значимого влияния на показатели адаптивных функций у пациентов с МПС, однако отмечена статистически незначимая тенденция к лучшему уровню коммуникативных навыков у детей, получающих патогенетическое лечение. Предположено негативное влияние необходимости еженедельного проведения лечебных инфузий на социализацию пациентов.

Выявленный дефицит адаптивных навыков у пациентов с ненейронопатическими МПС, имеющих нормальный уровень интеллекта, демонстрирует необходимость особого внимания к их двигательной, педагогической и социальной реабилитации. В курировании данной группы детей должны участвовать специалисты лечебной физкультуры и физиотерапии, педагоги, детские и семейные психологи, службы социальной поддержки семей, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья. Основной целью работы указанных специалистов должно стать достижение адекватной социальной адаптации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braunlin E.A. Cardiac Involvement in the Mucopolysaccharide Disorders. In: Moller J.H., Hoffman J.I.E., eds. *Pediatric Cardiovascular Medicine*. 2nd Edition. Wiley-Blackwell; 2012; 982–91.
2. 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.
3. Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. *Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children*. 3rd edition. McGraw-Hill; 2006.
4. Saudubray J., van den Berghe J., Walter J.H., editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 5th edition. Springer; 2012.
5. Wilkinson F.L., Holley R.J., Langford-Smith K.J., Badrinath S., Liao A., Langford-Smith A., et al. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035787>
6. Zafeiriou D.I., Batzios S.P. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2013; 34(1): 5–13. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2832>
7. Giugliani R., Federhen S., Bittar C., Souza N.C., Quodos M.F., Baldo M.U. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Res. Rep. Endocr. Disord*. 2012; 2: 53–64. <https://doi.org/10.2147/RRED.S24769>
8. Barone R., Pellico A., Pittalà A., Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital. J. Pediatr*. 2018; 44(Suppl. 2): 121. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0561-2>
9. Mehta A., Winchester B., editors. *Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide*. New York: Wiley-Blackwell; 2012.
10. Holt J.B., Poe M.D., Escolar M.L. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. *Pediatrics*. 2011; 127(5): e1258–65. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1274>
11. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. *Lysosomal Storage Disorders*. Berlin: Springer; 2007.
12. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Escolar M.L., Giugliani R., Guffon N.H., et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009; 124(6): e1228–39. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0999>
13. Arfi A., Richard M., Scherman D. Innovative Therapeutic Approaches for Improving Patient Life Condition with a Neurological Lysosomal Disease; 2012. Available at: <http://www.intechopen.com/books/latest-findings-in-intellectual-and-developmental-disabilities-research/innovative-therapeutic-approaches-for-improving-patient-life-condition-with-a-neurological-lysosomal>
14. Valstar M.J., Marchal J.P., Grootenhuis M., Colland V., Wijburg F.A. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet. J. Rare Dis*. 2011; 6: 43. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-43>
15. Wijburg F.A., Węgrzyn G., Burton B.K., Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta. Paediatr*. 2013; 102(5): 462–70. <https://doi.org/10.1111/apa.12169>
16. 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>
17. 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>
18. Sparrow S.S., Balla D.A., Cicchetti D.V. *The Vineland Adaptive Behavior Scales: Interview Edition, Survey Form*. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1984.
19. Delaney K.A., Rudser K.R., Yund B.D., Whitley C.B., Haslett P.A., Shapiro E.G. Methods of neurodevelopmental assessment in children with neurodegenerative disease: Sanfilippo syndrome. *JIMD Rep*. 2014; 13: 129–37. https://doi.org/10.1007/8904_2013_269
20. van der Lee J.H., Morton J., Adams H.R., Clarke L., Ebbink B.J., Escolar M.L., et al. Cognitive endpoints for therapy development for neuronopathic mucopolysaccharidoses: Results of a consensus procedure. *Mol. Genet. Metab*. 2017; 121(2): 70–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.004>
21. Прикладная статистика для врача. Первичный анализ данных. Методические разработки. М.; 2008.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002.
23. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
24. Needham M., Packman W., Rappoport M., Quinn N., Cordova M., Macias S., et al. MPS II: adaptive behavior of patients and impact on the family system. *J. Genet. Couns*. 2014; 23(3): 330–8. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9665-4>
25. Whitley C.B., Cleary M., Eugen Mengel K., Harmatz P., Shapiro E., Nestrasil I., et al. Observational Prospective Natural History of Patients with Sanfilippo Syndrome Type B. *J. Pediatr*. 2018; 197: 198–206.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.044>
26. Truxal K.V., Fu H., McCarty D.M., McNally K.A., Kunkler K.L., Zumberge N.A., et al. A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidoses types IIIA and IIIB: Implications for clinical

- cal trial design. *Mol. Genet. Metab.* 2016; 119(3): 239–48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.08.002>
27. Shapiro E., Ahmed A., Whitley C., Delaney K. Observing the advanced disease course in mucopolysaccharidosis, type IIIA; a case series. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123(2): 123–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.11.014>
28. 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>
29. Shapiro E.G., Nestrasil I., Rudser K., Delaney K., Kovac V., Ahmed A., et al. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 116(1-2): 61–8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.002>

REFERENCES

1. Braunlin E.A. Cardiac Involvement in the Mucopolysaccharide Disorders. In: Moller J.H., Hoffman J.I.E., eds. *Pediatric Cardiovascular Medicine*. 2nd Edition. Wiley-Blackwell; 2012; 982–91.
2. 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.
3. Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. *Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children*. 3rd edition. McGraw-Hill; 2006.
4. Saudubray J., van den Berghe J., Walter J.H., editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 5th edition. Springer; 2012.
5. Wilkinson F.L., Holley R.J., Langford-Smith K.J., Badrinath S., Liao A., Langford-Smith A., et al. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035787>
6. Zafeiriou D.I., Batzios S.P. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34(1): 5–13. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2832>
7. Giugliani R., Federhen S., Bittar C., Souza N.C., Quoos M.F., Baldo M.U. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Res. Rep. Endocr. Disord.* 2012; 2: 53–64. <https://doi.org/10.2147/RRED.S24769>
8. Barone R., Pellico A., Pittalà A., Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44(Suppl. 2): 121. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0561-2>
9. Mehta A., Winchester B., editors. *Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide*. New York: Wiley-Blackwell; 2012.
10. Holt J.B., Poe M.D., Esgar M.L. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. *Pediatrics*. 2011; 127(5): e1258–65. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1274>
11. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. *Lysosomal Storage Disorders*. Berlin: Springer; 2007.
12. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Esgar M.L., Giugliani R., Guffon N.H., et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009; 124(6): e1228–39. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0999>
13. Arfi A., Richard M., Scherman D. Innovative Therapeutic Approaches for Improving Patient Life Condition with a Neurological Lysosomal Disease; 2012. Available at: <http://www.intechopen.com/books/latest-findings-in-intellectual-and-developmental-disabilities-research/innovative-therapeutic-approaches-for-improving-patient-life-condition-with-a-neurological-lysosomal>
14. Valstar M.J., Marchal J.P., Grootenhuis M., Colland V., Wijburg F.A. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011; 6: 43. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-43>
15. Wijburg F.A., Węgrzyn G., Burton B.K., Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2013; 102(5): 462–70. <https://doi.org/10.1111/apa.12169>
16. Björaker 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>
17. 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>
18. Sparrow S.S., Balla D.A., Cicchetti D.V. *The Vineland Adaptive Behavior Scales: Interview Edition, Survey Form*. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1984.
19. Delaney K.A., Rudser K.R., Yund B.D., Whitley C.B., Haslett P.A., Shapiro E.G. Methods of neurodevelopmental assessment in children with neurodegenerative disease: Sanfilippo syndrome. *JIMD Rep.* 2014; 13: 129–37. https://doi.org/10.1007/8904_2013_269
20. van der Lee J.H., Morton J., Adams H.R., Clarke L., Ebbink B.J., Escolar M.L., et al. Cognitive endpoints for therapy development for neuronopathic mucopolysaccharidoses: Results of a consensus procedure. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(2): 70–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.004>
21. *Applied Statistics for a Doctor. Primary Data Analysis. Methodological Developments* [Прикладная статистика для врача. Первичный анализ данных. Методические разработки]. Moscow; 2008. (in Russian)
22. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of the Package of Applied Programs STATISTICA* [Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA]. Moscow: Media Sfera; 2002. (in Russian)
23. Trukhacheva N.V. *Mathematical Statistics in Biomedical Research Using the Package Statistica* [Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
24. Needham M., Packman W., Rappoport M., Quinn N., Cordova M., Macias S., et al. MPS II: adaptive behavior of patients and impact on the family system. *J. Genet. Couns.* 2014; 23(3): 330–8. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9665-4>
25. Whitley C.B., Cleary M., Eugen Mengel K., Harmatz P., Shapiro E., Nestrasil I., et al. Observational Prospective Natural History of Patients with Sanfilippo Syndrome Type B. *J. Pediatr.* 2018; 197: 198–206.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.044>
26. Truxal K.V., Fu H., McCarty D.M., McNally K.A., Kunkler K.L., Zumberge N.A., et al. A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB: Implications for clinical trial design. *Mol. Genet. Metab.* 2016; 119(3): 239–48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.08.002>
27. Shapiro E., Ahmed A., Whitley C., Delaney K. Observing the advanced disease course in mucopolysaccharidosis, type IIIA; a case series. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123(2): 123–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.11.014>
28. 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>
29. Shapiro E.G., Nestrasil I., Rudser K., Delaney K., Kovac V., Ahmed A., et al. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 116(1-2): 61–8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.002>