

Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Г.А. Каркашадзе¹, Е.В. Кайтукова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия у пациентов с нейропатической формой мукополисахаридоза, тип II: в помощь практическому врачу

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, врач-генетик, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 01.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

266

Мукополисахаридоз, тип II (синдром Хантера, МПС II) — редкое наследственное заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ. Различают нейропатическую и ненейропатическую формы заболевания. Нейропатическая форма встречается наиболее часто и приводит к тяжелым когнитивным нарушениям и прогрессирующему поражению центральной нервной системы. В настоящее время актуальной проблемой современной педиатрической науки является раннее выявление и своевременное назначение патогенетической терапии пациентам с орфанными болезнями. Для пациентов с нейропатической формой МПС II одним из перспективных методов лечения является интрацеребровентрикулярное введение препарата идурсульфаза бета, которое позволяет предотвратить у них развитие тяжелых осложнений. Врачам педиатрических специальностей изучение новых методов патогенетической терапии редких наследственных заболеваний поможет своевременно правильно маршрутизировать пациента для получения им необходимого лечения.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип II, синдром Хантера, нейропатическая форма МПС II, интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Каркашадзе Г.А., Кайтукова Е.В. Интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия у пациентов с нейропатической формой мукополисахаридоза, тип II: в помощь практическому врачу. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):266–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2785>

Nataliya V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Georgiy A. Karkashadze¹, Elena V. Kaytukova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Intracerebroventricular Enzyme Replacement Therapy in Patients with Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: to Help Practicing Physician

Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome, MPS II) is a rare hereditary disease from the group of hereditary metabolic diseases. There are neuropathic and non-neuropathic forms of this disease. The neuropathic form is most common and leads to severe cognitive impairment and progressive damage of central nervous system. Nowadays, early diagnosis and timely initiation of pathogenetic therapy in patients with orphan diseases is the crucial problem of modern pediatrics. Intracerebroventricular administration of idursulfase beta is one of the promising treatment options in patients with neuropathic form of MPS II as it prevents severe complications development. The study of new pathogenetic therapy methods for rare hereditary diseases will help doctors of pediatric specialties to route patient correctly in timely manner to receive all the necessary treatment.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, Hunter syndrome, neuropathic form of MPS II, intracerebroventricular enzyme replacement therapy

For citation: Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D., Karkashadze Georgiy A., Kaytukova Elena V. Intracerebroventricular Enzyme Replacement Therapy in Patients with Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: to Help Practicing Physician. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(4):266–270. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2785>

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП II

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное патогенными заменами и структурными перестройками гена *IDS*, приводящее к недостаточности идуронат-2-сульфатазы и накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) гепарансульфата и дерматансульфата в органах и тканях [1, 2]. На сегодняшний день описано более 658 вариантов в гене *IDS*, приводящих к развитию МПС II [3]. Тип наследования заболевания — X-сцепленный рецессивный [4, 5].

Распространенность МПС II варьирует в зависимости от региона от 1 на 100 тыс. до 1 на 170 тыс. живых новорожденных мужского пола [1]. Наиболее часто данное заболевание встречается в странах Восточной Азии: Японии, Тайване, Южной Корее [1, 6].

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ ФОРМА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА, ТИП II

В настоящее время различают нейропатическую и ненейропатическую формы заболевания. Нейропатическая форма встречается у 75% пациентов с синдромом Хантера [1]. Она характеризуется постепенно развивающимися когнитивными и поведенческими нарушениями, прогрессирующей неврологической симптоматикой, регрессом ранее приобретенных интеллектуальных, речевых навыков. В среднем задержка интеллектуального развития у пациентов манифестирует в возрасте от 1,5 до 4 лет [1, 7]. Замедление темпов набора когнитивных навыков у ребенка может быть первым признаком развития заболевания [1]. Для оценки психического развития детей используются валидированные в нашей стране шкалы для различных возрастных групп, например, в возрасте до 3 лет можно применять шкалу развития Мерилл-Палмер (Merrill-Palmer-Revised Scale; MPR) [1]. Для пациентов в возрасте старше 3 лет может быть использована международная шкала продуктивности Leiter-3 [1].

Практически у половины детей с нейропатической формой МПС II развиваются неконтролируемые жевательные движения, у них могут выявляться макроглоссия, гипертрофия десен, полуоткрытый рот, затруднения глотания [1, 6, 7].

Другими клиническими признаками прогрессирующего поражения центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с нейропатической формой заболевания являются судорожный синдром, развитие эпилепсии, появление миоклоний, двигательных нарушений, регресс ранее приобретенных навыков. Более чем у половины детей с МПС II наблюдаются инверсия сна, затруднения засыпания, укорочение продолжительности парадоксальной фазы сна, синдром обструктивного апноэ сна [6, 7].

Заподозрить развитие нейропатической формы МПС II у ребенка можно на основании данных семейного анамнеза — если в семье уже имеются пациенты с этой формой заболевания. Другим прогностически значимым фактором является наличие у ребенка с МПС II задержки темпов психомоторного и/или речевого развития, выраженных нарушений поведения, гиперактивности, нарушения формирования навыков опрятности в раннем детском и дошкольном возрасте.

В настоящее время в различных странах проводятся клинические исследования, в которых изучаются естественное течение нейропатической формы синдрома Хантера, а также факторы, которые могут являться предикторами развития данной формы заболевания. По результатам исследования, проведенного в Японии, включавшего 13 пациентов с нейропатической формой МПС II, было сделано предположение, что нонсенс-варианты,

делеции, структурные перестройки гена *IDS* приводят к развитию более тяжелого течения МПС II по сравнению с миссенс-вариантами [2]. В 2017 г. в Нидерландах проведено исследование, в результате которого было показано, что патогенные варианты *c.257C>T (p.Pro86Leu)*, *c.349_351del (p.Ser117del)* и *c.998C>T (p.Ser333Leu)* в гене *IDS* описаны у пациентов с тяжелой нейропатической формой МПС II [7]. В результате российского исследования, которое включало в себя 37 пациентов с МПС II, было выявлено, что у 91,2% пациентов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностируются расширения периваскулярных пространств (91,2%) в сочетании с очаговыми нарушениями (86%), причем указанные изменения были более выраженными, чем при других типах МПС [8]. Расширение зон поражения белого вещества за пределы перивентрикулярной области, атрофии больших полушарий, вентрикуломегалии, атрофии гиппокампа свидетельствуют о прогрессировании нейродегенеративных процессов у пациентов с различными типами МПС и являются важными прогностическими факторами развития тяжелого нейропатического фенотипа заболевания [8]. Полученные данные требуют дальнейшего изучения, поскольку такие изменения могут являться наиболее ранними маркерами тяжелого поражения ЦНС по данным МРТ головного мозга [8].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МПС II

На сегодняшний день единственным эффективным методом патогенетической терапии МПС II является ферментозаместительная терапия (ФЗТ). В настоящее время проводятся несколько исследований по применению генотерапии для лечения данного заболевания, однако все они находятся в стадии клинической разработки. Неоднократно предпринимались попытки проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с МПС II, но эффективность этого метода остается спорной [3, 4].

ТГСК для терапии МПС II впервые проведена в 1986 г. у пациента 7 лет, имевшего интеллектуальные нарушения. К сожалению, ребенок погиб через 3,5 года после трансплантации из-за сердечно-сосудистых осложнений [3]. F. Kubaski и соавт. проанализировали данные 146 пациентов после проведения ТГСК (27 случаев — наблюдения авторов и 119 — ранее опубликованные данные) по сравнению с 51 пациентом, получавшим ФЗТ. Возраст проведения ТГСК — от 10 мес до 19,8 года и от 2 лет до 21,4 года [9]. У большинства пациентов после ТГСК выявлено улучшение соматического состояния, подвижности суставов по сравнению с пациентами, получавшими ФЗТ [9]. Уровень гепарансульфата, дерматансульфата снижался у детей как после проведения ТГСК, так и при ФЗТ [9]. У пациентов после ТГСК не выявлялось ухудшения структурных изменений по данным МРТ головного мозга — по сравнению с группой пациентов, получавших ФЗТ, у которых поражение ЦНС прогрессировало [9]. У 27 пациентов, которым ТГСК была проведена в течение последних 10 лет, не выявлено тяжелых послеоперационных осложнений, приведших к летальному исходу. Реакция «трансплантат против хозяина» наблюдалась у 8 пациентов (9%) из 85 опубликованных случаев, и 9 (11%) детей умерли от осложнений, связанных с трансплантацией [3, 9]. Эффективность применения ТГСК при МПС II в настоящее время все еще остается обсуждаемой, в ряде стран проводится уточнение протокола для снижения риска развития нежелательных явлений с возможностью в дальнейшем применения ТГСК для терапии МПС II, а также использования ТГСК для протоколов генной терапии [3, 9].

Перспективным методом патогенетической терапии МПС II является генотерапия. В настоящее время проводятся несколько клинических исследований по генной терапии с использованием аденоассоциированных вирусов (AAV), а также по редактированию генома [3].

Кроме того, сегодня проводятся научные исследования по возможности применения фармакологических шаперонов для лечения МПС II, но поскольку при синдроме Хантера выявлен достаточно большой спектр нуклеотидных вариантов и перестроек, применение данного метода достаточно затруднительно [10].

В России в настоящее время используются два препарата, которые вводятся еженедельно внутривенно: идурсульфаз (Элапраза, Шайер Хьюман Дженетик Терапис, Инк, США) и идурсульфаз бета (Хантераз, ООО «Нанолек», Российская Федерация). Идурсульфаз одобрена к применению с июля 2006 г. (США), идурсульфаз бета — с 2012 г. (Республика Корея) [1]. В Российской Федерации терапия идурсульфазой используется с 2008 г., идурсульфазой бета — с 2018 г. Данные препараты имеют идентичную структуру аминокислотных последовательностей, получены из гена *IDS* человека (NM_000202), но различаются по технологическим процессам производства [1]. Третий препарат — идурсульфаз бета — раствор для интрацеребровентрикулярного введения (Хантераз Нейро, ООО «Нанолек», Российская Федерация). В настоящее время также проводятся клинические исследования по применению идурсульфазы для интратекального введения (идурсульфаз-ИТ) для терапии нейропатической формы МПС II [11].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ХАНТЕРА

Внутривенная ФЗТ МПС II эффективно снижает соматические проявления заболевания, однако не оказывает влияния на ЦНС, когнитивные и поведенческие нарушения, поскольку фермент не проходит гематоэнцефалический барьер [11, 12].

Для решения этой проблемы было предложено интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета [12–14]. Были проведены клинические исследования, в результате которых доказана клиническая эффективность и безопасность интрацеребровентрикулярного введения идурсульфазы бета при нейропатической форме МПС II: Исследование фазы I/II (6 пациентов) в ходе которого уже доступны долгосрочные результаты 5-летнего периода терапии [13–14]. Препарат идурсульфаз бета для интрацеребровентрикулярного введения применялся интрацеребровентрикулярно в дозе 30 мг один раз в 4 нед [13, 14]. При проведении исследования фазы I/II оценивалась эффективность интрацеребровен-

трикулярной терапии у пациентов с МПС II, первой конечной точкой исследования была оценка концентрации гепарансульфата в ЦСЖ, а вторичной конечной точкой — оценка когнитивного развития пациентов (возраст развития (BP)) в соответствии с Киотской шкалой психологического развития [13, 14] (данная шкала не применяется в Российской Федерации [1]). Тестирование пациентов проводилось до начала лечения и каждые 6 мес после инициации ФЗТ [13, 14]. В исследование фазы I/II были включены пациенты мужского пола в возрасте от 1,5 до < 15 лет с подтвержденным диагнозом нейропатической формы МПС II и выраженной задержкой интеллектуального развития, которым не проводилась ТГСК, а ФЗТ внутривенным препаратом была начата не менее чем за 6 мес до инициации интрацеребровентрикулярной терапии, которые продолжали получать внутривенные инфузии идурсульфазой [13]. Критериями установления диагноза «МПС II, нейропатическая форма» были резкое снижение или отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы крови, повышение уровня уроновых кислот в моче, а также выявление патогенных вариантов в гене *IDS*, ассоциированных с развитием тяжелых нейропатических форм заболевания (*IVS2_3C>G*, *c.1349_1350insGA (p.D450Efsx12)*, *c.1349_1350insGA (p.D450Efsx12)*, *c.1139_1140insA (p.Y380X)*, *c.419G>T (p.G140V)*, *c814C>T (p.Q272*)*) [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАЦЕРЕБРОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Как уже говорилось ранее, для оценки эффективности данного метода терапии всем пациентам проводилось определение уровня гепарансульфата в ЦСЖ, интеллектуальных функций по Киотской шкале психологического развития (КШПР), а также фиксировались все неблагоприятные явления, которые выявлялись у пациентов [13, 14]. Кроме того, всем детям проводился мониторинг биохимических показателей крови, определение уроновых кислот мочи, тесты на иммунность, компьютерная томография или МРТ головного мозга [14]. На фоне проведения интрацеребровентрикулярной терапии выявлено уменьшение содержания гепарансульфата в ЦСЖ с 7,75 до 2,15 мкг/мл (на 72,3%) (табл. 1) [13, 14]. Средний возраст психического развития пациентов (ПВ) увеличился с 23,2 мес при скрининге до 36,0 мес после окончания исследования (табл. 1) [13]. Наиболее выраженное улучшение интеллектуальных навыков отмечено у пациентов, которым интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета начато в возрасте менее 3 лет [13]. При анализе долгосрочной эффективности интрацеребровентрикулярного введения идурсульфазы бета у пациентов с МПС II, получавших терапию продолжительностью до 5 лет, выявлено снижение концентрации гепарансульфата в ЦСЖ на 72,3% от

Таблица 1. Результаты оценки эффективности интрацеребровентрикулярной терапии [13, 14]

Table 1. Efficacy results of intracerebroventricular therapy [13, 14]

Клиническое исследование (период наблюдения)	Среднее снижение концентрации ГС в ЦСЖ относительно исходного уровня	Среднее значение BP по КШПР развития пациентов, получавших интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета по сравнению с группой контроля*
2 года наблюдения [14]	52-я неделя — ↓ на 62,6% 100-й неделя — ↓ на 71,2%	Среднее увеличение BP у пациентов, получавших лечение препаратом идурсульфаз бета интрацеребровентрикулярно составило + 5,1 мес
5 лет наблюдения [13]	225 неделя — ↓ на 72,3%	Среднее увеличение BP у пациентов, получавших лечение препаратом идурсульфаз бета интрацеребровентрикулярно составило + 18,6 мес

Примечание. * — контрольную группу составили пациенты, которым проводилась внутривенная ферментозаместительная терапия идурсульфазой. ГС — гепарансульфат, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, BP — возраст развития, КШПР — Киотская шкала психологического развития.

Note. * — control group included patients who received intravenous fememet replacement therapy with idursulfase. HS (ГС) — heparan sulfate, CSF (ЦСЖ) — cerebrospinal fluid, AoO (BP) — age of onset, KSPD (КШПР) — Kyoto Scale of Psychological Development.

исходного уровня (табл. 1) [13]. У детей всех возрастных групп произошло увеличение возраста психологического развития в среднем на 18,6 мес в течение 55 мес терапии по сравнению с контрольной группой, которая получала ФЗТ внутривенно [13, 14]. При этом в группе контроля за аналогичный период отмечался регресс психологического возраста пациентов [13, 14].

БЕЗОПАСНОСТЬ ИНТРАЦЕРЕБРОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В результате проведенного исследования было показано, что интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета хорошо переносится пациентами. Нежелательными явлениями, которые наблюдались у пациентов, были тошнота, рвота, крапивница, гипер-активность, лихорадка, повышение билирубина в крови. Однако за время проведения исследования ни в одном случае не потребовалось прекращения терапии вследствие нежелательных явлений [14]. Интрацеребровентрикулярное введение препарата проводилось с использованием резервуара Оммайя (Ommaya) [15]. Резервуар Оммайя — система для интрацеребровентрикулярного введения препаратов, представляющая собой катетер, находящийся в просвете бокового желудочка, соединенного с помпой, расположенной под кожей головы [15]. В представленном исследовании не наблюдалось серьезных осложнений, обусловленных установкой и эксплуатацией резервуара Оммайя [14].

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МПС II В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ (ПЕРВЫЙ-ВТОРОЙ ГОД ЖИЗНИ)

Ранняя диагностика и своевременное назначение патогенетической терапии играют решающую роль в предотвращении развития тяжелой клинической симптоматики и жизнеугрожающих осложнений [16]. В исследовании, проведенном на большой выборке российских пациентов с МПС II ($n = 55$), было установлено, что первые клинические проявления заболевания на первом году жизни выявлены у 29 детей (53%) из 55. По данным анамнеза, эти пациенты часто болели респираторными заболеваниями (31%), имели паховые и/или пупочные грыжи (27%), задержку темпов психомоторного развития (20%), гепатомегалию (14,5%), синдром раздраженного кишечника (11%), деформацию грудной клетки, кифоз, сколиоз (13%), тугоподвижность суставов (11%), патологию капанного аппарата сердца (11%), характерные фенотипические изменения (11%) [16]. Следует отметить, что на втором году жизни нарушения интеллектуального развития встречались уже в 58% случаев [16].

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МПС II [1, 3, 7]

Лабораторная диагностика МПС II включает количественное определение и качественный анализ ГАГ мочи, энзимодиагностику (определение активности фермента идуронат-2-сульфатазы), молекулярно-генетическое обследование (поиск патогенных вариантов в гене *IDS*) [17].

При проведении электрофореза ГАГ выявляется повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата, при количественном определении — повышение концентрации ГАГ в моче. Следует отметить, что при легких формах МПС II повышение концентрации ГАГ может быть незначительным [17]. У пациентов, которым проводится интрацеребровентрикулярная терапия, необходимо количественное определение ГАГ в ЦСЖ 1 раз в 6–12 мес для контроля проводимого лечения [13, 14].

При проведении энзимодиагностики у всех пациентов с синдромом Хантера выявляется резкое снижение или отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге, в плазме крови, культуре кожных фибробластов [17].

Всем пациентам со сниженной активностью идуронат-2-сульфатазы проводится молекулярно-генетическое исследование — поиск патогенных вариантов гена *IDS* методом прямого автоматического секвенирования или секвенирования нового поколения (NGS), а также структурных перестроек, которые выявляются в 20% случаев при синдроме Хантера и требуют использования сложных методов молекулярно-генетической диагностики [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая важность предотвращения развития тяжелых когнитивных нарушений и прогрессирующего поражения ЦНС у пациентов с нейропатической формой синдрома Хантера, в декабре 2023 г. состоялся совет экспертов на тему «Современный подход к диагностике и терапии нейропатической формы мукополисахаридоза II типа», по итогам которой была принята резолюция, в которой говорится о том, что нейропатическая форма МПС II диагностируется на основании клинической картины и лабораторных данных: резкого снижения или отсутствия активности идуронат-2-сульфатазы, повышения экскреции ГАГ с мочой и результатов молекулярно-генетического исследования (патогенные варианты и структурные перестройки гена *IDS*). Наличие у пациента нейропатической формы МПС II является показанием к назначению интрацеребровентрикулярной терапии препаратом идурсульфаза бета. Кроме того, было предложено получение регистрационного удостоверения на препарат идурсульфаза бета для интрацеребровентрикулярного способа введения и его включение в клинические рекомендации для лечения пациентов с МПС II, а также в перечень препаратов, поддерживаемых фондом «Круг добра».

Осведомленность о новых методах терапии орфанных заболеваний, в частности нейропатической формы мукополисахаридоза, тип II, поможет педиатрам и широкому кругу узких специалистов своевременно, на ранних стадиях, диагностировать заболевание, правильно маршрутизировать пациента и предотвращать развитие тяжелых когнитивных нарушений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «Астразенека».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Журкова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Г.А. Каркашадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Е. В. Кайтукова — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Zhurkova — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nato D. Vashakmadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Georgiy A. Karkashadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Elena V. Kaytukova — data processing, data analysis, manuscript editing.

ORCID

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Резолюция по итогам экспертного совета // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 1. — С. 66–69. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2657> [Resolution on the results of the expert council. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2024;21(1):66–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2657>]
2. Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, et al. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:1006–1030. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100630>
3. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1258–1263. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
4. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Presentation and treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295–307. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1296761>
5. Barone R, Pellico A, Pittalà A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;16(44):121–127. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0561-2>
6. Holt J, Poe MD, Escolar ML. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr*. 2011;159(2):320–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.019>
7. Vollebregt AAM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, et al. Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(10):1063–1070. doi: [10.1111/dmcn.13467](https://doi.org/10.1111/dmcn.13467)
8. Рыкунова А.И., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. и др. Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 5. — С. 431–440. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613> [Rykunova AI, Vashakmadze ND, Zhurkova NV, et al. Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):431–440. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>]
9. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1795–1803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.020>
10. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, et al. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):118–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.428>
11. Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, et al. Intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II: Results from a phase 2/3 randomized study. *Mol Genet Metab*. 2022;137(1-2):127–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.017>
12. Sohn YB, Ko AR, Seong MR, et al. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(6):1235–1246. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0221-0>
13. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Mol Genet Metab*. 2023;140(4):107709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107709>
14. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;21:67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.018>
15. Озеров С.С., Мельников А.В., Самарин А.Е. и др. Резервуар Оммая для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 5–9. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9> [Ozerov SS, Melnikov AV, Samarin AE, et al. Ommaya reservoir for intraventricular chemotherapy of children with neuro-oncological and oncohematological diseases: Design history, implantation technology, and experience gained at the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14(4):5–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9>]
16. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 47 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnye printsipy vedeniya detei s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [abstract of dissertation]. Yekaterinburg; 2019. 47 p. (In Russ).]
17. *Мукополисахаридоз, тип II: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков*. — Минздрав России; 2021. — 74 с. [Mukopolisakharidos, tip II: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 74 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/392_2. Ссылка активна на 12.08.2024.