

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

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

### Естественное течение нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) у детей: наблюдательное когортное исследование

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный 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.** Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) — прогрессирующее мультисистемное заболевание. Для тяжёлой (нейронопатической) формы МПС II характерно нейродегенеративное течение болезни. Патогенетическая терапия тяжёлой формы заболевания находится в стадии разработки, а посиндромная неврологическая помощь требует усовершенствования. Для рационализации симптоматической помощи пациентам и оценки эффективности новых методов терапии необходимы данные о естественном течении МПС II.

**Цель** исследования — описать клиническое течение нейродегенеративного процесса у детей с нейронопатической формой МПС II.

**Материалы и методы.** В исследование включены 58 мальчиков с подтверждённым диагнозом МПС II, у 42 пациентов установлена нейронопатическая форма болезни. Изучены анамнез, жалобы, данные неврологических осмотров, описанные в ранее оформленной медицинской документации и полученные на этапе настоящего исследования, описания видео-ЭЭГ-мониторингов, выполненных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

**Результаты.** Описаны спектр и хронология возникновения неврологических симптомов у детей с тяжёлой формой МПС II. Установлено, что навык использования фразовой речи на том или ином этапе развития приобретают 64% пациентов. Пароксизмы насильственного смеха и плача у детей с нейронопатической формой МПС II следует считать проявлением псевдобульбарного аффекта. Показано, что тяжесть нарушений сна у больных нарастает с возрастом. В течение 2 лет после появления эпилептической активности на ЭЭГ у пациентов с тяжёлой формой МПС II отсутствие приступов регистрируется значимо чаще, чем дебют эпилепсии (75% по сравнению с 25%;  $p = 0,046$ ).

**Заключение.** Полученные описания естественного течения тяжёлой формы МПС II могут быть использованы для оптимизации неврологической помощи больным и оценки эффективности новых методов лечения в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз II типа; нейронопатическая форма; естественное течение заболевания; эпилепсия

**Для цитирования:** Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Естественное течение нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) у детей: наблюдательное когортное исследование. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(2): 74–83. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-74-83> <https://elibrary.ru/coexmf>

**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 жалоб, анамнеза; неврологический осмотр; обработка и анализ полученных данных; написание текста; редактирование текста;  
Кузенкова Л.М. концепция; редактирование текста;  
Подклетнова Т.В. концепция; сбор жалоб, анамнеза; неврологический осмотр; 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 «Таке-да Фармасьютикалс».

Поступила 04.05.2023

Принята к печати 23.05.2023

Опубликована 30.06.2023

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

### Natural history of neuronopathic form of Hunter syndrome in children: observational cohort study

<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.** Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) (mucopolysaccharidosis type II, MPS II) is a progressive multisystem disorder. Neurodegenerative course characterizes the severe (neuronopathic) form of MPS II. Pathogenetic therapy for the severe form of the disease is under development, and symptomatic neurological treatment is to be improved. Natural history data are required for rationalization of symptomatic care and assessment of emergent treatment effectiveness.

**The aim of the study.** To describe the course of neurodegenerative disease in children with neuronopathic form of MPS II.

**Materials and methods.** Fifty eight boys with established diagnosis of MPS II were included in the study. The course of the disease in 42 patients was classified as neuronopathic. Data on complaints, anamnesis and neurological examination obtained from medical documentation and within the framework of this study, as well as descriptions of video-EEG monitorings, performed in National Medical Research Center of Children's Health, were used.

**Results.** The spectrum and chronology of neurological symptoms in children with severe Hunter syndrome were described. 64% of patients were found to achieve the level of phrasal speech at any time of the development. Laughter or crying paroxysms in children with neuronopathic MPS II were judged to be a manifestation of pseudobulbar affect. Burden of sleep disorder was demonstrated to increase through the course of the disease. Absence of epileptic seizure was significantly more frequent than epilepsy manifestation during the first two years after epiactivity appears on EEG (75 vs 25%;  $p = 0.046$ ).

**Conclusion.** Obtained natural history descriptions of severe MPS II cases are intended to be used in optimization of neurological care for patients and in assessment of emergent treatments' effectiveness in real clinical practice.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis type II; neuronopathic form; natural history of the disease; epilepsy

**For citation:** Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V. Natural history of neuronopathic form of Hunter syndrome in children: observational cohort study. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(2): 74–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-74-83> <https://elibrary.ru/coexmf>

**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](mailto: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; complaints and anamnesis data collection; neurological examination; data processing and analysis; text writing; text editing;  
Kuzenkova L.M. concept; text editing;  
Podkletnova T.V. concept; complaints and anamnesis data collection; 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: May 4, 2023

Accepted: May 23, 2023

Published: June 30, 2023

## Введение

Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) представляет собой прогрессирующее мультисистемное заболевание из группы МПС. МПС II обусловлен генетически запрограммированным дефицитом лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, отвечающего за десульфатирование идуронат-2-сульфата, входящего в состав гепаран- и дерматансульфата [1–4]. В результате недостаточности идуронат-2-сульфатазы происходит накопление нерасщеплённых гепаран- и дерматансульфата в различных органах и тканях, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), оболочках головного и спинного мозга [1, 3, 5]. МПС II наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и является панэтническим заболеванием, встречающимся с частотой 1 на 75 000 живорождённых мальчиков [2, 4, 5].

Тяжесть болезни определяется не по степени выраженности соматических симптомов, а по наличию или отсутствию прогрессирующего поражения ЦНС. Однако классификация болезни на лёгкую и тяжёлую формы, по мнению специалистов, является большим упрощением, а два выделенных варианта течения представляют собой крайние проявления непрерывного спектра тяжести болезни [4]. Поскольку у пациентов с лёгким фенотипом болезни могут отмечаться тяжёлые соматические проявления, употребление

терминов «неврологический» (нейронопатический) и «неневрологический» (ненейронопатический) является более правильным [6]. У двух третей пациентов заболевание протекает с поражением ЦНС и представляет собой тяжёлую форму МПС II [4]. Биохимические различия между двумя фенотипами, а также чёткие гено-фенотипические корреляции не выявлены, в связи с чем причина различного в отношении поражения ЦНС течения МПС II остаётся невыясненной [3–5].

Несмотря на значительный прогресс в патогенетической терапии МПС, произошедший за последние 4 десятилетия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, предотвращающая когнитивный регресс у пациентов с тяжёлой формой МПС I (синдром Гурлера), не обладает аналогичным эффектом при нейронопатической форме МПС II, а внутривенно вводимая ферментозаместительная терапия не проникает через гематоэнцефалический барьер и не влияет на течение нейродегенеративного процесса [1, 2, 7]. Исследования новых методов лечения, способных воздействовать на нейродегенеративный процесс при МПС II, продолжаются [1, 2, 4, 5, 8]. Наибольшие надежды для пересечения гематоэнцефалического барьера возлагаются на применение так называемых молекул «тройных коней», представляющих собой эндогенные пептиды или моноклональные антитела, связанные с ферментами или генами [8, 9], и на генную терапию *ex vivo* [8, 10]. В клинической практике уже

появляются первые препараты нового поколения для лечения нейронопатической формы МПС II. В 2021 г. в Японии было получено разрешение на производство препарата идурсульфазы-бета для интрацеребровентрикулярного введения [11], а также рекомбинантного комплексного белка, содержащего антитело к рецептору трансферрина и фермент идуронат-2-сульфатазу (препарат пабинафусп-альфа) [12]. Для оценки клинической эффективности новых препаратов необходимы детальные данные о естественном течении нейродегенеративного процесса, которые, несмотря на более чем столетнюю историю изучения синдрома, в литературе чрезвычайно редки [3, 4, 13].

**Целью** настоящего исследования явилось определение клинических и возрастных характеристик течения нейродегенеративного процесса у детей с нейронопатической формой МПС II.

### Материалы и методы

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение 10 лет наблюдались 58 мальчиков с биохимически и молекулярно-генетически подтверждённым диагнозом МПС II. К нейронопатическому варианту течения заболевания были отнесены 42 пациента, к ненейронопатическому — 16. Определение типа течения заболевания у 50 пациентов, которые на момент последнего наблюдения были старше 60 мес, основывалось на клинической оценке психоречевого развития во время последнего осмотра невролога. Для пациентов, которые на момент последнего наблюдения были младше 60 мес, были также использованы данные о течении заболевания у старших sibсов ( $n = 2$ ) и описанные в литературе гено-фенотипические корреляции ( $n = 3$ ). Фенотип 2 мальчиков, наблюдавшихся до 24 и 36 мес, был определён как тяжёлый на основании клинических данных: грубой задержки психоречевого развития и нарушений поведения. Один больной, достигший на момент последнего наблюдения 53 мес, был отнесён к лёгкому фенотипу на основании сохранного интеллекта и соответствующего возрасту уровня речевого развития.

Возраст начала наблюдения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России пациентов с тяжёлой формой МПС II ( $n = 42$ ) варьировал от 10 до 204 мес, пациентов с лёгкой формой МПС II ( $n = 16$ ) — от 3 до 206 мес, медиана составляла 69 [интерквартильный размах (ИКР): 39; 108] и 64 [ИКР: 40; 95] мес соответственно. Медиана продолжительности наблюдения пациентов в центре — 31 [ИКР: 7; 66] и 5 [ИКР: 1; 38] мес, максимальный период наблюдения — 105 и 86 мес для мальчиков с нейронопатической и ненейронопатической формами МПС II соответственно.

Для описания естественного течения неврологических проявлений у детей с МПС II были использованы данные, полученные из медицинской документации, оформленной по месту жительства, и из медицинских карт стационарных больных, оформленных в ФГАУ

«НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также в процессе сбора анамнеза и жалоб и проведения неврологического осмотра в рамках настоящего исследования. Следует заметить, что у части пациентов истинные изменения рефлекторно-двигательного статуса могли быть недооценены в связи со сложностью проведения осмотра на фоне нарушений поведения и невозможности сотрудничества с ребёнком.

Определение наличия или отсутствия задержки моторного развития у пациентов проводилось с использованием данных о нормальном развитии двигательных функций ребёнка [14]. В связи с тем, что на момент окончания настоящего исследования не все пациенты достигли возраста появления того или иного навыка или симптома, а также в связи с недостатком некоторых данных анамнеза, в результатах исследования указано количество пациентов, для которых произведён расчёт соответствующих показателей. При невозможности уточнить по данным медицинской документации и при сборе анамнеза у родителей возраст дебюта или исчезновения того или иного неврологического проявления фиксировался возраст первичного упоминания о навыке, симптоме или прекращения фиксации соответствующих навыков или симптомов в медицинской документации.

Для выявления электрофизиологических отклонений использовали описания видео-ЭЭГ-мониторингов, проведённых в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на электроэнцефалографах «Энцефалан-ЭЭГ/Р-19/26» (ООО НПКФ «Медиком МТД») и «Nicolette One» («CareFusion Ltd.»).

Для статистических расчётов применяли программу «Statistica v. 10» («StatSoft Inc.»). Описательная статистика для количественных и качественных порядковых данных представлена в виде медиан, ИКР, минимальных и максимальных значений признака, для бинарных показателей — в виде абсолютных и/или относительных частот признака [15].

Исследование было 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).

### Результаты

Ни у одного из 16 пациентов с лёгкой формой МПС II не было зафиксировано признаков задержки и регресса когнитивного развития или ухудшения двигательных функций.

Задержка раннего моторного развития имела место у 7 (17%) из 42 детей с тяжёлой формой МПС II. Задержка речевого развития у пациентов с тяжёлой формой МПС II ( $n = 39$ ) была диагностирована в медианном возрасте 30 [24; 40] мес (минимальном — 10 мес, максимальном — 72 мес); задержка психического развития — в медианном возрасте 32 [24; 43] мес, минимум — в 7 мес, максимум — в 72 мес соответственно.

На том или ином этапе развития фразовую речь освоили 27 (64%) из 42 мальчиков. У 15 (36%) из 42 детей фразовой речи не было, причём только 2 из 15 пациентов на момент последнего наблюдения были младше 36 мес. Навык использования предложений из 3 и более слов приобрели лишь 8 (19%) из 42 пациентов, причём в достаточно позднем возрасте — 48–78 мес (медиана — 59 [49; 70] мес).

Нарушения поведения у детей с нейронопатической формой МПС II были представлены двигательной расторможенностью, повышенной возбудимостью, агрессией, аутоагрессией, деструктивным поведением, стереотипным поведением, персеверативным жеванием, эпизодами немотивированного смеха и плача, помещением в рот и кусанием кисти и пальцев кисти; помещением различных предметов в рот, обозначенным ранее М. Potegal и соавт. как «orality» [16]. Проявления моторной расторможенности на том или ином этапе развития имели место у 34 (81%) из 42 пациентов (медиана возраста дебюта — 38 [19; 63] мес, минимум — 10 мес, максимум — 108 мес). В динамике, до момента последнего обследования, данные проявления регрессировали или значительно уменьшились у 22 пациентов. Медиана возраста уменьшения или полного купирования гиперактивности составила 93 [68; 120] мес, минимум — 49 мес, максимум — 175 мес.

Указания на нарушения поведения (возбудимость, и/или агрессию, и/или деструктивное поведение) имели место у 38 из 42 (91%) пациентов. Медиана возраста дебюта нарушений поведения регистрировалась в 36 [23; 54] мес, минимум — в 6, максимум — в 108 мес. На момент последнего наблюдения нарушения поведения уже практически или полностью отсутствовали у 15 из 38 пациентов. Медиана возраста купирования или значимого уменьшения нарушений поведения — 109 [93; 128] мес, минимум — 66 мес, максимум — 175 мес. Стереотипии регистрировались достаточно часто у пациентов с тяжёлой формой МПС II: моторные — у 24 (57%), вокальные — у 9 (21%) из 42 пациентов. Медианы возраста первичного наблюдения моторных и вокальных стереотипий относились к 95 [67; 117] и 53 [53; 89] мес соответственно, минимум — к 39, максимум — к 168 и 164 мес соответственно.

Персеверативное жевание, описанное ранее J.B. Holt и соавт. [265], отмечалось у 6 (14%) из 42 пациентов с тяжёлой формой МПС II, медиана возраста появления данного симптома — 124 [109; 133] мес, минимум — 57 мес, максимум — 207 мес. Интересно, что у 3 из 6 детей с наличием персеверативного жевания данному симптому за несколько месяцев предшествовало появление других орофациальных стереотипий (причмокиваний, целования предметов, высовывания языка). Один из 3 пациентов с орофациальными стереотипиями до начала данных проявлений получал тиоридазин (20 мг/сут), другой мальчик начал полу-

чать хлопротиксен (15 мг/сут) после начала орофациальных стереотипий и до дебюта персеверативного жевания, остальные 4 пациента с персеверативным жеванием не получали препаратов нейролептического ряда. Таким образом, несмотря на схожесть клинических проявлений с гиперкинезами при поздней дискинезии, описанные орофациальные гиперкинезы нельзя отнести к симптомам индуцированного приёмом нейролептиков двигательного расстройства.

Из 42 пациентов с нейронопатической формой МПС II указания на гиперкинезы, отличные от стереотипий и персеверативного жевания, имели место лишь у 1 мальчика с тяжёлой формой МПС II. Гиперкинетический синдром у пациента был представлен тактильно провоцируемыми крупноамплитудными движениями по типу гемибаллизма. Впервые описанные экстрапирамидные нарушения были отмечены в возрасте 116 мес.

Из 42 пациентов с тяжёлой формой МПС II немотивированный смех имел место у 7 (17%) детей. Медиана возраста дебюта приступов немотивированного смеха относилась к 122 [72; 151] мес, минимум — к 48 мес, максимум — к 165 мес. Немотивированный плач появился у 1 пациента с тяжёлой формой МПС II после возникновения немотивированного смеха. Следует отметить, что у 5 из 7 больных с тяжёлой формой МПС II эпизоды немотивированного смеха или плача появились после явных проявлений дисфагии, в связи с чем можно предполагать, что описываемые симптомы могут быть отнесены не столько к нарушениям поведения, сколько к псевдобульбарному аффекту. Именно эпизоды немотивированного смеха вызывали особую настороженность родителей в плане исключения их эпилептического генеза.

Помещение в рот и кусание кисти и пальцев кисти было отмечено у 12 (29%) из 42 пациентов. Медиана возраста первого наблюдения данного симптома относилась к 115 [80; 137] мес, минимум — к 42 мес, максимум — к 207 мес. Описанная М. Potegal и соавт. [16] тенденция к помещению различных предметов в рот имела место у 14 (33%) из 42 больных. Медиана возраста манифестации указанного нарушения поведения относилась к 90 [81; 133] мес, минимум — к 50 мес, максимум — к 175 мес.

Полная утрата речи к моменту последнего обследования имела место у 24 (57%) из 42 мальчиков с тяжёлой формой МПС II. Медиана возраста полной утраты вербальной коммуникации составила 89 [72; 114] мес, минимум — 24 мес, максимум — 159 мес.

У детей с тяжёлой формой МПС II первыми проявлениями регресса двигательных функций, обусловленного в основном центральными парезами конечностей, были утомляемость при ходьбе, изменение паттерна передвижения с появлением парапаретической походки, нарушение равновесия и падения при ходьбе, постуральная нестабильность. Нарушения походки усугублялись поражением суставов, при-

водящим к сгибательным установкам в тазобедренных, коленных суставах и к эквинусной деформации стоп. К моменту последнего наблюдения утрата навыка самостоятельной ходьбы имела место у 15 (36%) из 42 пациентов. Медиана возраста утраты самостоятельной ходьбы составила 136 [100; 155] мес, минимум — 78 мес, максимум — 160 мес.

Симптомы поражения кортикоспинальных и кортикобульбарных путей у детей с нейронопатической формой МПС II появлялись и прогрессировали с возрастом. На момент последнего наблюдения проявления дисфагии отмечались у 27 (64%) из 42 пациентов. Медиана возраста дебюта поперхивания при глотании относилась к 108 [89; 133] мес, минимум — к 64 мес, максимум — к 189 мес. Повышение мышечного тонуса в конечностях к моменту последнего наблюдения регистрировалось у 15 (36%) из 42 пациентов. Медиана возраста первичного наблюдения повышенного мышечного тонуса составила 121 [110; 159] мес, минимум — 102 мес, максимум — 171 мес. Поражение пирамидного тракта у больных проявлялось также повышением сухожильных рефлексов, в том числе в ряде случаев появлением клонусов стоп и/или расширением рефлексогенных зон. На момент последнего наблюдения признаки пирамидной недостаточности при исследовании сухожильных рефлексов отмечались у 21 (50%) из 42 пациентов с тяжёлой формой МПС II. Медиана возраста первичного наблюдения данного симптома — 113 [80; 138] мес, минимум — 51 мес, максимум — 204 мес. На момент последнего наблюдения наличие патологических рефлексов, вызываемых со стоп, имело место у 14 (33%) из 42 больных. Медиана возраста первичной регистрации патологических стопных рефлексов относилась к 116 [108; 161] мес, минимум — к 51 мес, максимум — к 207 мес.

Нарушения сна в анамнезе и/или во время наблюдения на этапе исследования были отмечены у 37 (88%) из 42 пациентов с нейронопатической формой МПС II. Указания на беспокойный сон имели место у 25 (60%) из 42 больных. Дебют жалоб на беспокойный сон отмечался в широком возрастном интервале: от 2 до 129 мес, медиана — 66 [17; 85] мес. Ночной бруксизм имел место у 3 (7%) пациентов с дебютом в возрасте 50, 56 и 102 мес. Указания на пробуждения во время ночного сна без нарушения повторного засыпания присутствовали у 16 (38%) из 42 больных. Медиана возраста первичного предъявления данных жалоб составила 69 [41; 111] мес, минимум — 10 мес, максимум — 199 мес. Трудности засыпания имели место у 16 (38%) из 42 мальчиков. Медиана первичного наблюдения нарушений засыпания относилась к 86 [40; 140] мес, минимум — к 10 мес, максимум — к 207 мес. Пробуждения с нарушением дальнейшего засыпания и продолжительным периодом бодрствования после пробуждения присутствовали у 11 (26%) из 42 мальчиков. Медиана возраста дебюта указанного нарушения сна составила 115 [87; 166] мес, мини-

мум — 61 мес, максимум — 175 мес. Родители 4 (10%) пациентов с тяжёлой формой МПС II, 2 из которых были сибсами, сообщали о периодическом отсутствии сна в течение суток; первичное фиксирование данного проявления у детей относилось к 102, 124, 131 и 170 мес. Инверсия цикла сна и бодрствования отмечалась у 6 (14%) из 42 больных; медиана возраста дебюта инверсии сна — 172 [140; 204] мес, минимум — 135 мес, максимум — 207 мес.

Эпилепсия на основании наличия повторных неспровоцированных приступов или единственного приступа, клинически расцененного как эпилептический, при наличии межприступной эпилептиформной активности (ЭА) по данным ЭЭГ (согласно определению International League Against Epilepsy, 2014) [17], была диагностирована у 11 пациентов с тяжёлой формой МПС II. Ни у кого из пациентов с лёгкой формой МПС II за период про- и ретроспективного наблюдения не было указания на эпилептические приступы. Таким образом, частота развития эпилепсии у пациентов с нейронопатической формой МПС II составила 26% (11 из 42). Медиана возраста первого эпилептического приступа у пациентов с тяжёлой формой МПС II ( $n = 11$ ) — 132 [115; 145] мес, минимум — 80 мес, максимум — 188 мес. До начала эпилептических приступов непрерывная антиэпилептическая терапия (АЭТ) в терапевтической дозировке проводилась 3 пациентам. Интервал между началом приёма АЭТ и первым приступом составил 4, 7 и 45 мес соответственно.

Семиология приступов представлена в **таблице**. Количество типов приступов у одного пациента варьировало от 1 до 6. У 3 детей с тяжёлой формой МПС II имел место только 1 тип приступов, у 4 пациентов — 2 типа приступов, у 1 — 3 типа приступов, у 1 — 5 типов приступов, у 2 — 6 типов приступов.

Статусное течение билатеральных тонико-клонических эпилептических приступов отмечалось у 2 пациентов с тяжёлой формой МПС II. Из 11 пациентов с диагностированной эпилепсией провокация приступов фебрильной и субфебрильной температурой тела была характерна для 2 пациентов с тяжёлой формой МПС II, причём у 1 пациента эпилепсия дебютировала с фебрильного приступа, возникшего в возрасте 122 мес. У остальных больных эпилепсия дебютировала с афебрильных приступов.

Фебрильные судороги в возрасте до 5 лет имели место у 2 пациентов с тяжёлой формой МПС II. Наблюдение в данном исследовании 1 из 2 пациентов с единственным фебрильным приступом в возрасте 24 мес продолжалось до 55 мес, повторные приступы отсутствовали. Наблюдение второго пациента продолжалось до 175 мес, при этом после фебрильных судорог в возрасте 12 мес приступы отсутствовали до 135 мес, когда манифестировала эпилепсия с афебрильными приступами. Частота развития фебрильных судорог в возрасте до 5 лет у пациентов с нейронопатической формой МПС II, достигших возраста 5 лет на мо-

мент окончания исследования, составила 1 (2,8%) из 36. Данные показатели соответствуют частоте развития фебрильных судорог в общей популяции детей (2–5%) [18].

Данные видео-ЭЭГ-мониторингов бодрствования и/или дневного сна были доступны для 56 пациентов с МПС (40 — с тяжёлой формой МПС II, 16 — с лёгкой формой МПС II), в том числе для 11 пациентов с диагностированной эпилепсией. ЭА регистрировалась только у детей с нейронопатической формой МПС II ( $n = 22$ ), ЭА отсутствовала у 18 детей с тяжёлой формой МПС II, у 16 — с лёгкой. Из 22 пациентов с зарегистрированной ЭА 10 страдали эпилепсией, у 12 пациентов указания на эпилептические приступы отсутствовали. У 1 мальчика, страдавшего эпилепсией, межприступная ЭА не была выявлена на мониторинге сна, проведённом после дебюта приступов на фоне АЭТ в терапевтических дозах (вальпроевой кислотой и фенобарбиталом). Возраст первичной регистрации ЭА был определён у 11 детей с тяжёлой формой МПС II, для которых были доступны данные видео-ЭЭГ-мониторингов, проведённых до первичной регистрации ЭА и в том же функциональном состоянии, в котором впервые ЭА была зарегистрирована. Медиана возраста появления межприступной ЭА составила 91 [57; 171] мес, минимум — 44 мес, максимум — 176 мес.

Вероятность возникновения эпилепсии в течение 2 лет после появления ЭА по данным ЭЭГ была оценена у 8 пациентов с нейронопатической формой МПС II. ЭА до или без возникновения приступов в период наблюдения была зафиксирована у всех 8 пациентов, а время наблюдения детей после выявления ЭА, не обусловившей назначение АЭТ, составляло не менее 2 лет. В течение 2 лет после появления ЭА эпилептические приступы возникли у 2 (25%) из 8 больных, у 6 (75%) пациентов в течение указанного периода после появления ЭА приступы отсутствовали. При сравнении частот двух исходов показаны значимые различия ( $p = 0,046$ ).

## Обсуждение

В связи с развитием новых методов терапии, позволяющих преодолеть гематоэнцефалический барьер, в иностранной медицинской литературе стали всё чаще появляться данные, посвящённые естественному течению нейродегенеративного процесса у пациентов с МПС III. При этом работ, описывающих неврологическое течение МПС II, значительно меньше [1, 3, 13, 19, 20]. Представленное нами исследование естественного течения тяжёлой формы МПС II, по полученным на момент публикации сведениям, является первой аналогичной работой в российской медицинской литературе.

Графическое описание возраста манифестации неврологических симптомов у детей с тяжёлой формой МПС II представлено на **рисунке**.

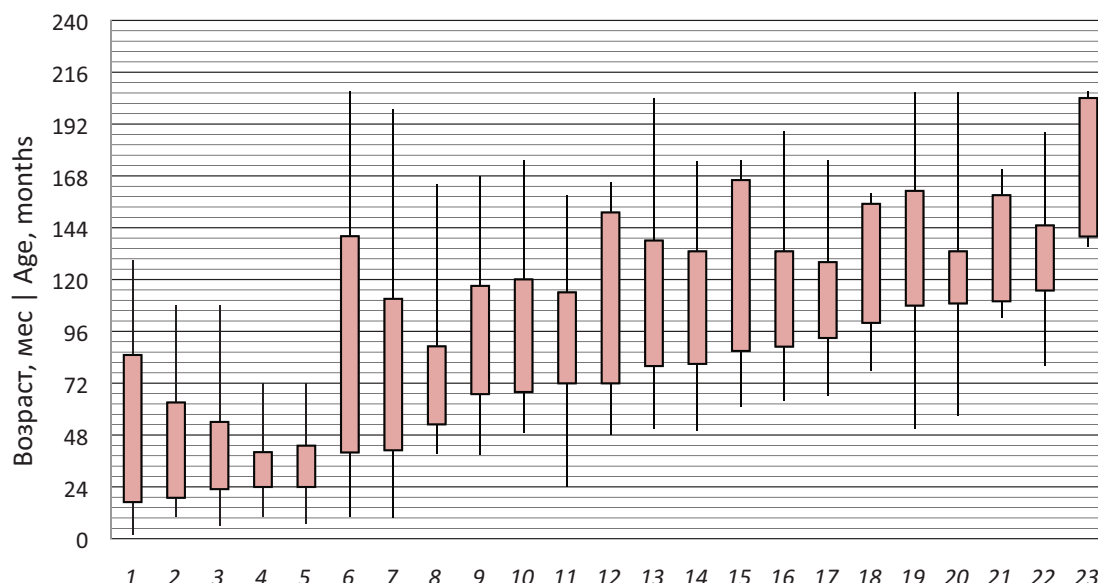
## Семантика эпилептических приступов у пациентов с нейронопатической формой МПС II ( $n = 11$ )

### Semiology of epileptic seizures in patients with neuronopathic MPS II ( $n = 11$ )

Тип приступов Seizure type	$n$
Фокальные моторные (без уточнения типа) Focal motor (without specification)	1
Фокальные клонические Focal clonic	4
Фокальные тонические Focal tonic	2
Фокальные миоклонические Focal myoclonic	2
Фокальные тонико-клонические Focal tonic-clonic	1
Фокальные вегетативные Focal autonomic	2
Фокальные приступы с заторможенностью поведенческих реакций Focal behavior arrest	1
Билатеральные тонико-клонические с фокальным моторным дебютом Focal motor to bilateral tonic-clonic	2*
Билатеральные тонические с фокальным моторным дебютом Focal motor to bilateral tonic	1
Билатеральные тонико-клонические с неуточнённым дебютом Bilateral tonic-clonic with unknown onset	8*
Билатеральные клонические с неуточнённым дебютом Bilateral clonic with unknown onset	1
Билатеральные тонические с неуточнённым дебютом Bilateral tonic with unknown onset	4
Генерализованные миоклонические Generalized myoclonic	1

**Примечание.** \*У 1 пациента имели место оба типа приступов.  
**Note.** \*One patient had both seizure types.

Данных о точных сроках выявления задержки психического и речевого развития, а также подробных описаний речи у пациентов с тяжёлой формой МПС II в литературе нами не обнаружено. В настоящем исследовании показано, что 64% пациентов с нейронопатическим типом МПС II на том или ином этапе развития приобретают навык использования фразовой речи, а 19% детей — навык использования пространственных предложений, состоящих из 3 и более слов. По данным I.D. Young и соавт., ретроспективно проанализировавших развитие речи у 36 пациентов с тяжёлой формой МПС II, 5 (14%) из 36 пациентов никогда не использовали слов со смыслом, и только 5 (14%) — когда-либо использовали предложения, состоящие более чем из 2 или 3 слов [13]. Таким образом, наши данные в целом соответствуют таковым британских исследователей и свидетельствуют о том, что наличие у ребёнка с МПС II навыка использова-



#### Возраст манифестации неврологических симптомов у детей с тяжёлой формой МПС II.

1 — беспокойный сон; 2 — гиперактивность; 3 — нарушения поведения; 4 — задержка речевого развития; 5 — задержка психического развития; 6 — трудности засыпания; 7 — пробуждения; 8 — вокальные стереотипии; 9 — моторные стереотипии; 10 — уменьшение/купирование гиперактивности; 11 — утрата речи; 12 — псевдобульбарный аффект; 13 — повышение сухожильных рефлексов; 14 — mouthing behaviour; 15 — пробуждения с нарушением засыпания; 16 — дисфагия; 17 — уменьшение/купирование нарушений поведения; 18 — утрата самостоятельной ходьбы; 19 — патологические рефлексы; 20 — персеверативное жевание; 21 — повышение мышечного тонуса; 22 — эпилепсия; 23 — инверсия сна и бодрствования.

#### Age of neurologic symptoms' manifestation in children with severe Hunter syndrome.

1 — restless sleep; 2 — hyperactivity; 3 — behavior disorder; 4 — speech delay; 5 — mental retardation; 6 — difficulty falling asleep; 7 — awakening; 8 — vocal stereotypy; 9 — motor stereotypy; 10 — decrease/cessation of hyperactivity; 11 — loss of speech; 12 — pseudobulbar affect; 13 — deep tendon reflexes' increase; 14 — mouthing behaviour; 15 — awakening with subsequent falling asleep difficulty; 16 — dysphagia; 17 — decrease/cessation of behavior disorder; 18 — loss of ambulation; 19 — pathological foot signs; 20 — perseverative chewing; 21 — increased muscle tonus; 22 — epilepsy; 23 — sleep-wake inversion.

ния фраз не может исключить течение нейронопатической формы заболевания.

Представленное нами описание дебюта двигательных нарушений является важным для практических специалистов; появление одного или нескольких перечисленных симптомов: утомляемость при ходьбе, изменение походки, постоуральная нестабильность, динамическая атаксия, падения при ходьбе — свидетельствует о развитии у больного парезов и координаторных нарушений и должно привести к быстрому и своевременному обеспечению пациента техническими средствами реабилитации и к информированию родителей о необходимости и способах профилактики травм. В свою очередь, определение возрастных показателей появления дисфагии важно для своевременной коррекции консистенции пищи и жидкости и способах их приёма и, соответственно, для профилактики аспирации. Примечательно, что характер дебюта двигательных нарушений у мальчика с нейронопатической формой МПС II, описанного японскими врачами М. Kurihara и соавт., соответствует нашим данным. Так, авторы сообщали, что падения во время ходьбы за 3 года предшествовали её полной утрате, произошедшей в возрасте 9 лет у описываемого больного [21].

Средний возраст прикованности к инвалидному креслу у пациентов с тяжёлой формой МПС II ( $n = 22$ ), по данным I.D. Young и соавт., составил 11,9 года [13]. Медианный возраст утраты навыка самостоятельной ходьбы в группе наших пациентов с тяжёлой формой МПС II соответствовал описанному британскими исследователями и составил 136 мес.

Высокие значения частоты гиперактивности (81%) и нарушений поведения (91%) у наших пациентов с тяжёлой формой МПС II также соответствовали данным I.D. Young и соавт., показавшим, что частота гиперактивности и нарушений поведения у пациентов с данным типом и вариантом течения заболевания составляет 76% (29 из 38) и 95% (36 из 38) соответственно [19, 20]. Авторы указывают на появление гиперактивности у пациентов с тяжёлой формой МПС II ( $n = 38$ ) на 2-м году жизни и персистирование данного проявления до 8–9 лет, когда на фоне прогрессирования первичного поражения ЦНС происходил регресс двигательной активности [20]. Указанные сроки регресса моторной расторможенности также соответствуют нашим данным.

Упоминания о стереотипном поведении у пациентов с МПС II в литературе практически отсутствуют, а согласно R.K. Rumsey и соавт., аутистические симп-

томы в рамках прогрессирования нейродегенерации не характерны ни для каких нейронопатических типов МПС, кроме синдрома Санфилиппо [22]. При этом у наших пациентов с нейронопатической формой МПС II показано наличие моторных и вокальных стереотипий в 57% и 21% случаев соответственно. О значительной распространённости моторных стереотипий у больных с нейронопатической формой МПС II говорят только J.B. Eisengart и соавт., изучившие поведенческие проявления данной формы болезни [23]. Таким образом, стереотипное поведение не должно служить критерием исключения МПС II при обследовании ребёнка с задержкой психоречевого развития. Кроме того, стереотипное поведение следует учитывать при проведении дифференциального диагноза вновь возникших моторных или вокальных пароксизмов у пациентов с нейродегенеративным течением МПС II.

Большая схожесть персеверативного жевания у пациентов с тяжёлой формой МПС II с поздней дискинезией не исключает нарушения функции дофаминовых рецепторов и дофаминового обмена у пациентов. Патогенез этого специфического двигательного нарушения представляет интерес для дальнейшего изучения.

Эпизоды немотивированного смеха или плача, описанные в литературе у пациентов с МПС III [2, 22], встречались и у наших больных с тяжёлой формой МПС II. Дебют данных проявлений в более позднем периоде нейродегенеративного процесса, в том числе после возникновения дисфагии, а также значимая отсроченность по отношению к другим нарушениям поведения позволяют отнести эпизоды немотивированного смеха или плача к проявлению псевдобульбарного аффекта у пациентов с прогрессирующей дегенерацией кортикобульбарных путей. Примечательно, что M.A. Cleary и соавт. указывали на отсутствие взаимосвязи приступов плача с болевым синдромом и на возникновение эпизодов именно в поздней стадии заболевания у пациентов с синдромом Санфилиппо [24].

О высокой частоте нарушений сна (72% случаев) у пациентов с нейронопатической формой МПС II ранее сообщали J.B. Holt и соавт. [3]. Хронология описанных нами нарушений сна у детей с тяжёлой формой МПС II свидетельствует о нарастании тяжести проявлений с возрастом.

Показанная в настоящем исследовании патогномичность эпилептиформных проявлений по данным ЭЭГ и эпилепсии для нейронопатической формы МПС II согласуется с данными литературы, описывающими развитие эпилептических приступов у пациентов с тяжёлым течением МПС II [6, 13, 19, 21, 25–29]. По мнению M. Scahra и соавт., случаи описания эпилепсии у пациентов с лёгкой формой МПС II обусловлены ошибочной оценкой степени тяжести заболевания [27]. I.D. Young и соавт. показали, что средний возраст манифестации судорог у пациентов с нейро-

нопатической формой МПС II относится к 10 годам, минимальный — к 2 годам 3 мес, а максимальный — к 13 годам ( $n = 19$ ) [13, 19]. Медиана возраста возникновения первых эпилептических приступов у наших пациентов с МПС II (132 мес) соответствовала данным британских исследователей, однако представленный I.D. Young и соавт. столь ранний минимальный возраст дебюта получен за счёт включения пациента с фебрильными судорогами на 3-м году жизни [13, 19]. С учётом более позднего минимального возраста дебюта эпилепсии в нашей группе больных (80 мес), а также продемонстрированного совпадения частоты фебрильных судорог у пациентов с нейронопатической формой МПС II (2,8%) с таковой в популяции (2–5%), мы полагаем, что типичные проявления фебрильных судорог у пациентов с МПС II следует рассматривать как изолированную нозологию, а не как дебют эпилепсии.

Описанный в нашем исследовании полиморфизм эпилептических приступов с преобладанием билатеральных тонико-клонических с фокальным и неуточнённым дебютом (9 из 11 пациентов; 82%) находит своё отражение в более ранних работах зарубежных авторов. I.D. Young и соавт. (1983) сообщали о развитии генерализованных тонико-клонических приступов у большинства пациентов с эпилепсией на фоне тяжёлой формы МПС II [13]. Среди других типов эпилептических приступов, описанных при нейронопатической форме МПС II: ночные миоклонические [13], фокальные миоклонические [27], тонические приступы [30], ночные гипермоторные приступы [26]. Случай бессудорожного лобного эпилептического статуса у пациентки с МПС II представлен P. Bonnanì и соавт. [25].

### Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании уточнён возраст манифестации неврологических симптомов и синдромов у детей с нейронопатической формой МПС II, показан его значительный диапазон, отражающий вариабельность клинического континуума, характерного для лизосомных болезней накопления. Установлено, что 64% пациентов с нейронопатическим типом МПС II на том или ином этапе развития приобретают навык использования фразовой речи, которая у большинства из них ограничена использованием простых предложений. Анализ хронологии возникновения пароксизмов насильственного смеха и плача в группе наших больных показал, что данные проявления должны быть отнесены к проявлению псевдобульбарного аффекта на фоне прогрессирующей дегенерации кортикобульбарных путей. Кроме того, выявлена большая частота не включённого в классические описания стереотипного поведения у детей с тяжёлой формой МПС II. Установлено, что тяжесть нарушений сна у больных с нейронопатической формой МПС II нарастает с возрастом. Показано, что в течение 2 лет после появления ЭА у пациентов с тяжёлой формой

МПС II отсутствие приступов регистрируется статистически значимо чаще ( $p = 0,046$ ), чем дебют эпилепсии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Al Sawaf S., Mayatepek E., Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31(4): 473–80. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0878-x>
2. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. *Lysosomal Storage Disorders*. Berlin: Springer; 2007.
3. 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>
4. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M., Bodamer O.A., De Meirleir L., Guffon N., et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167(3): 267–77. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>
5. 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.
6. 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>
7. Annibaldi R., Caponi L., Morganti A., Manna M., Gabrielli O., Ficcadenti A. Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II), severe phenotype: long term follow-up on patients undergone to hematopoietic stem cell transplantation. *Minerva Pediatr.* 2013; 65(5): 487–96.
8. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
9. Okuyama T., Eto Y., Sakai N., Minami K., Yamamoto T., Sonoda H., et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: A phase 1/2 trial. *Mol. Ther.* 2019; 27(2): 456–64. <https://doi.org/10.1016/j.ythet.2018.12.005>
10. AVROBIO receives orphan drug designation from the U.S. Food and Drug Administration for AVR-RD-05, a gene therapy for mucopolysaccharidosis type II (MPSII) or hunter syndrome. Business Wire, Inc; 2022. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20220713005196/en/>
11. Clinigen receives marketing approval for Hunterase (Idursulfase-beta) ICV in Japan. Clinigen Limited; 2021. Available at: <https://www.clinigengroup.com/news/news-container/2021/clinigen-receives-marketing-approval-for-hunterase-idursulfase-beta-icv-in-japan/>
12. JCR Pharmaceuticals Announces Approval of IZCARGO® (Pabinafusp Alfa) for Treatment of MPS II (Hunter Syndrome) in Japan. Business Wire, Inc; 2021. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20210323005577/en/JCR-Pharmaceuticals-Announces-Approval-of-IZCARGO%C2%AE-Pabinafusp-Alfa-for-Treatment-of-MPS-II-Hunter-Syndrome-in-Japan>
13. Young I.D., Harper P.S. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev. Med. Child Neurol.* 1983; 25(4): 481–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x>
14. Петрухин А.С., ред. *Клиническая детская неврология: Руководство*. М.: Медицина; 2008.
15. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002.
16. Potegal M., Yund B., Rudser K., Ahmed A., Delaney K., Nestrasil I., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA presents as a variant of Klüver-Bucy syndrome. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2013; 35(6): 608–16. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.804035>
17. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
18. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. *Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей*. М.; 2008.
19. Young I.D., Harper P.S., Newcombe R.G., Archer I.M. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J. Med. Genet.* 1982; 19(6): 408–11. <https://doi.org/10.1136/jmg.19.6.408>
20. Young I.D., Harper P.S. Psychosocial problems in Hunter's syndrome. *Child Care Health Dev.* 1981; 7(4): 201–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.1981>
21. Kurihara M., Kumagai K., Goto K., Imai M., Yagishita S. Severe type Hunter's syndrome. Polysomnographic and neuropathological study. *Neuropediatrics*. 1992; 23(5): 248–56. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1071352>
22. Rumsey R.K., Rudser K., Delaney K., Potegal M., Whitley C.B., Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J. Pediatr.* 2014; 164(5): 1147–51. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.007>
23. Eisengart J.B., King K.E., Shapiro E.G., Whitley C.B., Muenzer J. The nature and impact of neurobehavioral symptoms in neuronopathic Hunter syndrome. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2019; 22: 100549. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100549>
24. Cleary M.A., Wraith J.E. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch. Dis. Child.* 1993; 69(3): 403–6. <https://doi.org/10.1136/adc.69.3.403>
25. Bonanni P., Gubernale M., Martinez F., Randazzo G., Milantoni L., Martinuzzi A., et al. Non-convulsive status epilepticus of frontal origin in mucopolysaccharidosis type II successfully treated with ethosuximide. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012; 54(10): 961–4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04228.x>
26. Bonanni P., Volzone A., Randazzo G., Antoniazzi L., Rampazzo A., Scarpa M., et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy in mucopolysaccharidosis. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 826–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.12.002>
27. Scarpa M., Lourenço C.M., Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122S:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.006>
28. Shapiro E.G., Jones S.A., Escolar M.L. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations – neurological signs and symptoms. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122S: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.009>
29. Wraith J.E., Cooper A., Thornley M., Wilson P.J., Nelson P.V., Morris C.P., et al. The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the iduronate-2-sulphatase gene (mucopolysaccharidosis II – Hunter syndrome). *Hum. Genet.* 1991; 87(2): 205–6. <https://doi.org/10.1007/BF00204183>
30. Jiménez-Arredondo R.E., Brambila-Tapia A.J., Mercado-Silva F.M., Ortiz-Aranda M., Benites-Godínez V., Olmos-García-de-Alba G., et al. Association between brain structural anomalies, electroencephalogram and history of seizures in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Neurol. Sci.* 2017; 38(3): 445–50. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2788-2>

## REFERENCES

- Pediatr.* 2018; 44(Suppl. 2): 121. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0561-2>
7. Annibali R., Caponi L., Morganti A., Manna M., Gabrielli O., Ficcadenti A. Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II), severe phenotype: long term follow-up on patients undergone to hematopoietic stem cell transplantation. *Minerva Pediatr.* 2013; 65(5): 487–96.
  8. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
  9. Okuyama T., Eto Y., Sakai N., Minami K., Yamamoto T., Sonoda H., et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: A phase 1/2 trial. *Mol. Ther.* 2019; 27(2): 456–64. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.005>
  10. AVROBIO receives orphan drug designation from the U.S. Food and Drug Administration for AVR-RD-05, a gene therapy for mucopolysaccharidosis type II (MPSII) or hunter syndrome. Business Wire, Inc; 2022. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20220713005196/en/>
  11. Clinigen receives marketing approval for Hunterase (Idursulfase-beta) ICV in Japan. Clinigen Limited; 2021. Available at: <https://www.clinigengroup.com/news/news-container/2021/clinigen-receives-marketing-approval-for-hunterase-idursulfase-beta-icv-in-japan/>
  12. JCR Pharmaceuticals Announces Approval of IZCARGO® (Pabinafusp Alfa) for Treatment of MPS II (Hunter Syndrome) in Japan. Business Wire, Inc; 2021. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20210323005577/en/JCR-Pharmaceuticals-Announces-Approval-of-IZCARGO%C2%AE-Pabinafusp-Alfa-for-Treatment-of-MPS-II-Hunter-Syndrome-in-Japan>
  13. Young I.D., Harper P.S. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev. Med. Child Neurol.* 1983; 25(4): 481–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x>
  14. Petrukhin A.S., ed. *Clinical Pediatric Neurology: Manual [Klinicheskaya detskaya nevrologiya: Rukovodstvo]*. Moscow: Meditsina; 2008. (in Russian)
  15. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of the STATISTICA Application Software Package [Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA]*. Moscow: Mediasfera; 2002. (in Russian)
  16. Potegal M., Yund B., Rudser K., Ahmed A., Delaney K., Nestrasil I., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA presents as a variant of Klüver-Bucy syndrome. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2013; 35(6): 608–16. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.804035>
  17. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
  18. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. *Epileptic Syndromes. Diagnosis and Therapy. Reference Guide for Doctors [Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow; 2008. (in Russian)
  19. Young I.D., Harper P.S., Newcombe R.G., Archer I.M. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J. Med. Genet.* 1982; 19(6): 408–11. <https://doi.org/10.1136/jmg.19.6.408>
  20. Young I.D., Harper P.S. Psychosocial problems in Hunter's syndrome. *Child Care Health Dev.* 1981; 7(4): 201–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.1981>
  21. Kurihara M., Kumagai K., Goto K., Imai M., Yagishita S. Severe type Hunter's syndrome. Polysomnographic and neuropathological study. *Neuropediatrics.* 1992; 23(5): 248–56. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1071352>
  22. Rumsey R.K., Rudser K., Delaney K., Potegal M., Whitley C.B., Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J. Pediatr.* 2014; 164(5): 1147–51. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.007>
  23. Eisengart J.B., King K.E., Shapiro E.G., Whitley C.B., Muenzer J. The nature and impact of neurobehavioral symptoms in neuroopathic Hunter syndrome. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2019; 22: 100549. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100549>
  24. Cleary M.A., Wraith J.E. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch. Dis. Child.* 1993; 69(3): 403–6. <https://doi.org/10.1136/ad.69.3.403>
  25. Bonanni P., Gubernale M., Martinez F., Randazzo G., Milantoni L., Martinuzzi A., et al. Non-convulsive status epilepticus of frontal origin in mucopolysaccharidosis type II successfully treated with ethosuximide. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012; 54(10): 961–4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04228.x>
  26. Bonanni P., Volzone A., Randazzo G., Antoniazzi L., Rampazzo A., Scarpa M., et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy in mucopolysaccharidosis. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 826–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.12.002>
  27. Scarpa M., Lourenço C.M., Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122S:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.006>
  28. Shapiro E.G., Jones S.A., Escolar M.L. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations – neurological signs and symptoms. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122S: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.009>
  29. Wraith J.E., Cooper A., Thornley M., Wilson P.J., Nelson P.V., Morris C.P., et al. The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the iduronate-2-sulphatase gene (mucopolysaccharidosis II – Hunter syndrome). *Hum. Genet.* 1991; 87(2): 205–6. <https://doi.org/10.1007/BF00204183>
  30. Jiménez-Arredondo R.E., Brambila-Tapia A.J., Mercado-Silva F.M., Ortiz-Aranda M., Benites-Godínez V., Olmos-García-de-Alba G., et al. Association between brain structural anomalies, electroencephalogram and history of seizures in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Neurol. Sci.* 2017; 38(3): 445–50. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2788-2>