КЛИНИЧЕСКАЯ



ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

**Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера): диагностика и современные подходы к лечению**

Мукополисахаридоз II типа (МПС II), или синдром Хантера,

– это редкая лизосомная болезнь накопления, сцепленная с X-хромосомой, передающаяся по рецессивному типу и обусловленная дефицитом лизосомального фермента иду- ронат-2-сульфатазы (I2S). Дефицит фермента, катализи- рующего катаболизм гликозаминогликанов, приводит к их накоплению в различных органах и тканях. Заболевание проявляется задержкой роста, деформацией костей и суставов, грубыми чертами лица, поражением сердца, лег- ких и центральной нервной системы, гепатоспленомегали- ей, нарушением слуха. Дети с тяжелой формой МПС II умирают в возрасте 10-20 лет, однако при легком течении заболевания пациенты доживают до 50-60 лет. Лечение МПС II предполагает ферментозаместительную терапию идурсульфазой, которая позволяет уменьшить проявления заболевания.

**Ключевые слова.** *Мукополисахаридоз II типа, син- дром Хантера, идурсульфаза.*

## Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (4).

1917 году канадский врач Чарльз Хантер описал типичные признаки МПС II, в том числе макро- цефалию, грубые черты лица, увеличение печени

В

и селезенки, тугоподвижность суставов, апноэ во время сна, поражение сердца, у 2 братьев в возрасте 8 и 10 лет [1]. Термин МПС был предложен в 1952 г. G.Brante, выделившим гликозаминогликаны (ГАГ) из печени больных с синдромом Гурлера, который по фенотипу сходен с МПС II [2]. В 1968 г. было установлено, что причиной накопления ГАГ в фибробластах кожи у больных с синдромом Хантера является нарушение их

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

разрушения, а не увеличение синтеза [3]. Несколько позднее был идентифицирован фермент (идуронат-2- сульфатаза), дефицит которого лежит в основе наруше- ний метаболизма при МПС II [4]. МПС II относится к орфанным заболеваниям и встречается с частотой около 1 на 150 000-170 000 новорожденных мальчиков [5]. Заболевание встречается практически исключитель- но у мужчин. Женщины являются бессимптомными носителями мутантного гена, хотя описаны отдельные случаи МПС II у девочек [6,7] В международный регистр Hunter Outcome Survey к 2012 г. было включено около 900 больных МПС II.

# Этиология и патогенез

Причиной развития МПС II являются мутации гена IDS, находящегося на X-хромосоме (участок Xq28) и кодирующего идуронат-2-сульфатазу. Известно более 300 мутаций этого гена, в том числе делеции и сложные перестройки [5]. Одни и те же мутации могут ассоции- роваться с различными фенотипами заболеваниями [8]. Полное отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы всегда приводит к развитию тяжелой формы МПС II, однако она может наблюдаться и при неполном дефи- ците фермента. Соответственно, содержание и актив- ность идуронат-2-сульфатазы не коррелируют с тяжестью МПС II [9]. Идуронат-2-сульфатаза участвует в первом этапе катаболизма гепаран- и дерматансуль- фата, поэтому снижение или отсутствие активности этого фермента приводит к накоплению ГАГ в различ- ных органах и тканях.

# Клиническая картина

В зависимости от возраста, в котором появляются пер- вые симптомы, наличия неврологических расстройств и

## ТАБЛИЦА 1. Клинические проявления МПС II [29]

Системы Проявления

Внешний вид

Сердечно-сосудистая система Нервная система

Орган зрения

Опорно-двигательный аппарат ЛОР-органы

Легкие Кожа

Органы брюшной полости

Большая голова (макроцефалия), грубые черты лица, конусовидные зубы, гиперплазия десен

Гипертрофия левого и правого желудочка, аритмии, сердечная недостаточность, изменения клапанов сердца, артериальная гипертония

Задержка развития, прогрессирующая когнитивная дисфункция, нарушение походки, судороги, пове- денческие расстройства (повышенная активность, агрессия), синдром карпального канала

Снижение остроты зрения, дефект полей зрения, повышенное внутриглазное давление, пигментная дегенерация сетчатки, поражение глазного нерва

Короткие шеи и конечности, низкий рост, тугоподвижность и контрактуры суставов, изменения тол- щины и формы костей, деформация кистей («когтистая лапа») и позвоночника (кифоз, сколиоз)

Увеличение языка, рецидивирующий отит, прогрессирующее снижение слуха, частые инфекции верх- них дыхательных путей

Прогрессирующая обструкция дыхательных путей, синдром апноэ во время сна Утолщение и снижение эластичности кожи, “шагреневая” кожа

Увеличение печени и селезкни, пупочная и/или паховая грыжа

продолжительности жизни выделяют тяжелую и легкую формы МПС [10]. Диагноз тяжелой формы обычно устанавливают в возрасте 1,5-3 лет. Заболевание харак- теризуется значительным нарушением интеллекта и поражением многих органов и приводит к смерти в воз- расте до 20 лет [11]. Основными причинами смерти слу- жат обструктивное заболевание легких, поражение сердечно-сосудистой системы и/или неврологические проблемы [5]. Больные с легкой формой МПС II (около трети случаев заболевания) отличаются нормальным интеллектом, могут успешно учиться в школе и высших учебных заведениях, вступать в брак и доживают до 50-

60 лет. Учитывая неоднородность клинических про- явлений, такие пациенты могут обращаться к различным специалистам.

Диагноз синдром Хантера может заподозрен на основании характерных изменений внешнего вида, которые определяются уже в раннем детском возрасте: грубые черты лица, увеличение головы (макроцефалия) и языка, утолщение губ, большие челюсти (рис. 1, табл.

1) [12,13]. В подростковом и более зрелом возрасте больные имеют низкий рост, короткие шею и конечно- сти. Для МПС II типично тяжелое поражение опорно- двигательного аппарата (множественный дизостоз), основные проявления которого были описаны еще C.Hunter [1]: тугоподвижность и контрактуры суставов, деформация кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз, сколиоз). При рентгенографии определяются утолщение всех костей и неоднородная оссификация эпифизов суставов кистей, плечевых и локтевых суста- вов. Эти изменения могут привести к значительному ограничению подвижности больных. При осмотре отмечают также утолщение и снижение эластичности кожи, папулезные высыпания диаметром 2-10 мм, кото- рые могут сливаться друг с другом.

У большинства больных МПС II наблюдаются реци- дивирующие инфекции верхних дыхательных путей, определенныq вклад в развитие которых вносят уве- личение языка, гипертрофия миндалин, изменения челюстей, ограничивающие открытие рта [14].



## Рис. 1. Четырнадцатилетний мальчик с синдромом Хантера: грубые черты лица (слева), изменения кистей (в середине) и тугоподвижность в плечевых суставах, не позволяющая поднять руки выше плечевого пояса [5]

2 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2014, 23 (4)

Характерное проявление – рецидивирующий отит, который практически всегда сопровождается прогрес- сирующим ухудшением слуха. Часто развивается нарас-

## ТАБЛИЦА 2. Экскреция ГАГ с мочой при различных МПС

Тип МПС Экскреция ГАГ

тающая обструкция дыхательных путей, причинами которой могут быть сужение и изменение формы трахеи и бронхов [15,16], увеличение надгортанника и минда- лин, частые инфекции верхних и нижних отделов дыха- тельных путей, образование вязкого секрета в носа и трахее [17], ограничение экскурсии грудной клетки.

I

II III IV V

VI

Дерматан- и гепарансульфат

Дерматан- и гепарансульфат Гепарансульфат Кератансульфат Дерматансульфат

Дерматан-, гепарансульфат, хондроитин-4-,6-сульфат

Обструкция дыхательных путей часто сопровождается синдромом апноэ во время сна [18,19]. Трахеобронхомаляция (слабость стенок трахеи и брон- хов) может привести к острой обструкции или коллапсу дыхательных путей [17].

Поражение сердца развивается практически у всех больных МПС II и является одной из основных причин смерти [5]. Первые симптомы отмечаются в возрасте около 5 лет. C.Kampmann и соавт. [20] проанализирова- ли изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 102 больных МПС II, не получавших ферментозаме- стительную терапию (медиана возраста 8 лет). Чаще всего отмечались поражение клапанов (63%) и гипер- трофия левого желудочка (48%). Другие проявления включали в себя артериальную гипертонию (25%), арит- мии (5%) и застойную сердечную недостаточность (6%). В другом исследовании [21] изменения митрального или аортального клапана были выявлены у 24 из 27 мальчиков в возрасте от 2 до 11 лет с МПС II.

Отложение ГАГ приводит к увеличению печени и селезенки, которое сопровождается увеличением живо- та в объеме. По данным разных авторов, частота гепа- тоспленомегалии составляет от 57% до 90% [12,22,23]. При осмотре часто выявляют пупочную и/или паховую грыжу. У больных с тяжелой формой синдрома Хантера нередко развивается хроническая диарея, которая при легкой форме заболевания встречается редко [24].

У больных с тяжелой формой МПС II отмечают гру- бые неврологические расстройства, которые отсут- ствуют при легкой форме заболевания. Дети с синдромом Хантера начинают садиться, ходить и гово- рить позднее сверстников. У них часто встречаются поведенческие расстройства, в том числе повышенная активность, упрямство и агрессия, ухудшается интел- лект, развивается тяжелая когнитивная дисфункция. Ухудшению функции центральная нервной системы может способствовать средне-тяжелая или тяжелая гид- роцефалия [25]. Примерно у половины больных с тяже- лой формой МПС II, доживающих до 10-летнего возраста, наблюдаются судороги [13].

У детей с легкой формой синдрома Хантера невроло- гические расстройства минимальные или отсутствуют, интеллект практически нормальный, а судороги встре- чаются редко [5]. МПС II может также привести к раз- витию синдрома запястного канала, проявляющегося длительной болью и онемением пальцев кисти в резуль- тате сдавление срединного нерва между костями и сухо- жилиями мышц запястья [26]. Возможно также сдавление спинного мозга вследствие сужения спинно-

мозгового канала и нестабильности атлантоаксиального канала [5].

# Диагноз

При отсутствии соответствующего семейного анамнеза диагноз МПС II нередко устанавливают поздно. Наличие наследственного заболевания у мальчика обычно подозревают на основании характерных изме- нений лица. По данным обследования 263 больных МПС II, включенных в регистр Hunter Outcomes Survey [27], медиана возраста на момент появления симптомов и установления диагноза составила 1,5 и 3,5 лет, соот- ветственно. Наиболее ранними симптомами были сред- ний отит и грыжа передней брюшной стенки. Изменения черт лица и гепатоспленомегалия определя- лись у 95% и 89% больных, соответственно. В Южной Корее проявления МПС II были ретроспективно про- анализированы у 75 больных, в том числе 74 мальчиков и 1 девочки [28]. Чаще всего встречались гепатосплено- мегалия (99%), изменения черт лица (97%) и рецидиви- рующий средний отит (91%), а также изменения клапанов сердца (89%), гипертрофия левого желудочка (68%) и артериальная гипертония (30%).

В качестве скринингового метода, позволяющего установить диагноз МПС, определяют экскрецию ГАГ с мочой. При МПС II увеличивается экскреция дерма- тан- и гепарансульфата. Однако диагноз должен быть подтвержден с помощью биохимического или генетиче- ского анализа [11,29]. Для этого измеряют активность идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах, фибробластах или коже. Отсутствие или низкая активность фермента у мальчика позволяет установить диагноз синдрома Хантера при условии нормальной активности другой сульфатазы, учитывая необходимость исключения син- дрома множественной сульфатазной недостаточности. Альтернативой может служить исследование активно- сти фермента в высушенной капле крови. Подобные образцы стабильны в течение нескольких дней при комнатной температуре и могут быть отправлены по почте в лабораторию, находящуюся в другом городе [30]. При необычном фенотипе заболевания или неоднозначных результатах определения активности фермента проводят молекулярно-генетический анализ. Измерение активности фермента не позволяет иденти- фицировать женщин, являющихся носителями мутант- ного гена, поэтому с этой целью необходимо определять соответствующие мутации. Генетический анализ может быть также использован для пренаталь- ной диагностики.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2014, 23 (4) 3

60

50

Измеение пройденной за 6 мин дистанция (м)

40

30

20

10

0

–10

–20

Идурсульфаза Плацебо

\*p=0.0131

6

\*

Среднее изменение ФЖЕЛ (%)

4

\*

2

0

\*p=0.0650

–2

Исходно

Неделя 1 Неделя 36 Неделя 53

Исходно

Неделя 1 Неделя 36 Неделя 53

300

250

Среднее изменение ФЖЕЛ (мл)

200

150

100

50

0

\*\*

\*\*p=0.0011

60

0

Среднее изменение экскреции ГАГ с мочой (мкг/г креатинина)

–60

–120

–180

–240

\*\*\*p<0.0001

\*\*\*

Исходно

Неделя 1 Неделя 36 Неделя 53

Исходно

Неделя 1 Неделя 36 Неделя 53

## Рис. 2. Влияние длительной терапии идурсульфазой по сравнению с плацебо на пройденную за 6 минут дистанцию, ФЖЕЛ в процентах от должной и в мл и экскрецию ГАГ с мочой

**Роль идурсульфазы в лечении синдрома Хантера**

В настоящее время у больных МПС II возможна заме- стительная терапия идурсульфазой (Эпралаза, Shire) – очищенной формой идуронат-2-сульфатазы, которую получают с помощью рекомбинантного метода. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 ч один раз в неделю. Эффективность и безопасность идурсульфазы (0,5 мг/кг каждую неделю или через неделю) изучались в двойном слепом, рандомизирован- ном, плацебо-контролируемом исследовании у 96 боль- ных в возрасте от 5 до 31 года с МПС II [22]. Первичным критерием эффективности была комбини- рованная конечная точка, включавшая в себя пройден- ную за 6 минут дистанцию и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в процентах от должной. По этому показателю через 1 год идурсульфа- за достоверно превосходила плацебо (еженедельные инфузии – р=0,0049; инфузии через неделю – р=0,0416). Терапия идурсульфазой (один раз в неделю) по сравнению с плацебо через 53 недели привела к достоверному увеличению пройденной за 6 минут дис- танции на 37 м (р=0,013) и ФЖЕЛ на 2,7% (р=0,065) и 160 мл (р=0,001) (рис. 2). Кроме того, было выявлено уменьшение размеров печени (p<0,0001) и селезенки (p<0,0001). Экскреция ГАГ с мочой также достоверно снизилась по сравнению с плацебо (p<0,0001). Объем движений в локтевом суставе в основной группе увели-

чился (р=0,0476), однако изменения подвижности в других суставах между группами отсутствовали.

После завершения исследования 94 больных продол- жили лечение идурсульфазой в дозе 0,5 мг/кг/нед открытым методом в течение еще 2 лет [31]. В течение этого периода ФЖЕЛ увеличилась на 25,1% (p<0,05), а достигнутое увеличение пройденной за 6 минут дистан- ции сохранялось (максимальное ее увеличение в сред- нем на 42±10 м по сравнению с исходной было выявлено через 20 месяца). Размеры печени и селезенки не изменились, а экскреция ГАГ в конечном итоге нор- мализовалась (в среднем 81,7 мкг/мг креатинина). Дополнительно было отмечено клинически значимое увеличение объема движений в плечевых суставах и значительное улучшение показателей качества жизни, которое оценивали сами дети и их родители.

Сходные результаты были получены в 12-месячном открытом японском исследовании JET у 10 взрослых больных (21-53 года) с МПС II [32]. Экскреция ГАГ с мочой быстро снизилась в течение первых 3 месяцев после начала лечения и у всех больных нормализова- лась к концу исследования (-79,9%). Размеры печени и селезенки также быстро уменьшились у всех больных (на 33,3% и 31,0%, соответственно). Кроме того, выяви- ли увеличение пройденной за 6 минут дистации на 54,5 м, ФЖЕЛ на 3,8%, объема движений в суставах на 8,1- 19,0° и снижение индекса массы миокарда левого желу- дочка на 12,4%. Переносимость препарата была

4 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2014, 23 (4)

хорошей. Инфузионные реакции отмечались у полови- ны больных, однако в большинстве случаев были легки- ми и не потребовали лечения.

G. Schulze-Frenking и соавт. [33] оценивали влияние длительной терапии идурсульфазы на рост у 27 больных МПС II. У пациентов, начавших лечение в возрасте до 10 лет, рост в течение 3 лет увеличился в среднем на 14,6±5,5 см. В этой группе скорость роста отклонялась от нормальной только у одного ребенка. У больных, которым терапию начинали в возрасте после 10 лет, рост за 3 года увеличился в среднем на 8,1±1,7 см (про- тив 1 см в течение года до начала заместительной тера- пии). По мнению авторов, полученные данные обосновывают раннюю ферментозаместительную тера- пию у больных МПС II. Значительное увеличение роста при лечении идурсульфазой было также выявлено при ретроспективном анализе результатов терапии у боль- ных, включенных в регистр Hunter Outcome Survey [34]. В клинические исследования включали больных старше 5 лет, однако накапливается положительный опыт применения идурсульфазы и у детей в возрасте до

5 лет [35].

Идурсульфаза не проникает через гематоэнцефали- ческий барьер и, соответственно, не оказывает влияния на когнитивные и поведенческие расстройства, разви- вающиеся при МПС II.

Связь между накоплением ГАГ и клиническими про- явлениями МПС II обосновывает раннее назначение ферментозаместительной терапии, хотя даже у больных с далеко зашедшей формой заболевания она может привести к значительному увеличению качества жизни за счет улучшения функции легких, уменьшения гепа- тоспленомегалии и увеличения подвижности в суставах [36]. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению МПС II [29] всем больным, независимо от фенотипа, рекомендуется проводить терапию идурсуль- фазой в течение по крайней мере 12-18 месяцев, после чего совместно с родителями можно принимать реше- ние о целесообразности продолжения лечения. Терапия не показана больным с тяжелой формой МПС II, у которых мало вероятно достижение какого-либо поло- жительного эффекта.

# Заключение

МПС II, или синдром Хантера, – это редкое наслед- ственное заболевание, которое поражает различные органы и ткани. Ферментозаместительная терапия идурсульфазой позволяет восстановить недостаточность лизосомального фермента и в клинических исследова- ниях вызывала нормализацию экскреции ГАГ с мочой, улучшала качество жизни больных и оказывала благо- приятное влияние на некоторые проявления заболева- ния, в том числе выраженность бронхиальной обструкции, толерантность к физической нагрузке, линейный рост, размеры печени и селезенки, объем движения в суставах. Эффективность терапии выше, если ее начинают в более раннем возрасте, когда еще отсутствуют тяжелые необратимые изменения органов и

тканей. Идурсульфаза не проникает через гематоэнце- фалический барьер и, соответственно, не оказывает влияния на неврологические расстройства, свойствен- ные МПС II. Соответственно, ее применение мало обосновано у больных с грубыми неврологическими дефектами, хотя у больных с тяжелой формой синдрома Хантера можно ожидать уменьшения других соматиче- ских проявлений болезни. Польза применения при МПС II т.н. гепатопротекторов, противовоспалитель- ных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной био- энергетики, которые нередко назначают в нашей стране пациентам с неизлечимыми наследственными заболева- ния, вызывает сомнения. В европейских рекомендациях подобные препараты вообще не упоминаются.

1. Hunter C. A rare disease in two brothers. Proc R Soc Med 1917;10:104–16.
2. Brante G. Gargoylism: a mucopolysaccharidosis. Scand J Clin Lab Invest 1952;4(1):43–6.
3. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler’s and Hunter’s syn- dromes: faulty degradation of mucopolysaccharide. Proc Natl Acad Sci USA 1968;60(2):699–706.
4. Bach G, Eisenberg F Jr, Cantz M, Neufeld EF. The defect in the Hunter syn- drome: deficiency of sulfoiduronate sulfatase. Proc Natl Acad Sci USA 1973;70(7):2134–38.
5. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics 2008;121(2):e377-86.
6. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA: Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. Pediatr Neurol 2005, 32(4):270-272.
7. Cudry S, Tigaud I, Froissart R, Bonnet V, Maire I, Bozon D. MPS II in females: molecular basis of two different cases. J Med Genet 2000, 37(10):E29.
8. Yatziv S, Erickson RP, Epstein CJ. Mild and severe Hunter syndrome (MPS II) within the same sibships. Clin Genet 1977;11(5):319–26.
9. Parkinson EJ, Muller V, Hopwood JJ, Brooks DA. Iduronate-2-sulphatase protein detection in plasma from mucopolysaccharidosistype II patients. Mol Genet Metab 2004;81(1):58–64.
10. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In The metabolic and mol- ecular bases of inherited disease. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-52.
11. Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа II. М., 2013.
12. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter’s syn- drome: a study based on 52 cases. Dev Med Child Neurol 1983;25(4):481–9.
13. Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter’s syndrome: clinical delineation based on 31 cases. Arch Dis Child 1982;57(11):828–36.
14. Downs AT, Crisp T, Ferretti G. Hunter’s syndrome and oral manifestations: a review. Pediatr Dent 1995;17(2):98–100.
15. Brama I, Gay I, Feinmesser R, Springer C. Upper airway obstruction in Hunter syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1986;11(3):229–35
16. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. Acta Radiol 2002;43(1):40–3.
17. Morehead JM, Parsons DS. Tracheobronchomalacia in Hunter’s syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993;26(3):255–61.
18. Orliaguet O, Pepin JL, Veale D, Kelkel E, Pinel N, Levy P. Hunter’s syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. Eur Respir J 1999;13(5):1195–7.
19. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.2001;58(2):127–38.
20. Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. J Pediatr 2011;159(2):327-31.
21. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysac- charidoses in Taiwan. Acta Cardiol 2005;60(1):51–3.
22. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syn- drome). Genet Med 2006; 8(8):465–73.
23. Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. J Pediatr (Rio J) 2006;82(4): 273–8.
24. Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. 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.
25. van Aerde J, Plets C, Van der Hauwaert L. Hydrocephalus in Hunter syndrome. Acta Paediatr Belg 1981;34(2):93–6.
26. Norman-Taylor F, Fixsen JA, Sharrard WJ. Hunter’s syndrome as a cause of childhood carpal tunnel syndrome: a report of three cases. J Pediatr Orthop B 1995;4(1):106–9.
27. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J; HOS

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2014, 23 (4) 5

Investigators.Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med 2008;10(7):508-16.

1. Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, Park SW, Kim SH, Cho SY, et al. Retrospective analysis of the clinical manifstations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases. Am J Med Genet 2012;158A(1):90-6.
2. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al; Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis 2011;6:72.
3. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clin Chem 2001, 47(12):2098-102.
4. Muenzer J, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med 2011, 13(2):95-101.
5. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab 2010, 99(1):18-25.
6. Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II.J Inherit Metab Dis 2011;34(1):203-8.
7. Jones SA, Parini R, Harmatz P, Giugliani R, Fang J, Mendelsohn NJ; HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab 2013;109(1):41-8.
8. Muenzer J, Beck M, Giugliani R, Suzuki Y, Tylki-Szymanska A, Valayannopoulos V, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children under 6 years old: results from the Hunter Outcome Survey. Genet Med 2011, 13(2):102-9.
9. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al: Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics 2009, 124(6):e1228-39.

6 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2014, 23 (4)