

## Ранняя диагностика мукополисахаридоза III типа (синдрома Санфилиппо) в практике педиатра

С.Я. Волгина<sup>1</sup>, О.А. Спиридонова<sup>1</sup>, Е.А. Курмаева<sup>1</sup>, Р.Г. Гамирова<sup>2</sup>, С.И. Полякова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) in the practice of a pediatrician

S.Ya. Volgina<sup>1</sup>, O.A. Spiridonova<sup>1</sup>, E.A. Kurmaeva<sup>1</sup>, R.G. Gamirova<sup>2</sup>, S.I. Polyakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо) – лизосомная болезнь накопления, которая наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризуется накоплением гепарансульфата в клетках организма, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Встречается с частотой 1:70 тыс. новорожденных. Выделяют 4 подтипа заболевания: А, В, С, D. Наиболее ранними симптомами болезни служат когнитивные и неврологические расстройства. Отмечаются задержка (потеря) речевого развития, регресс приобретенных навыков, гиперреактивность, аутистические черты характера, умственная отсталость, нарушение сна, эпилепсия; формируется агрессивное поведение, нарушается способность к передвижению, появляется гепатомегалия. Возможны нарушения других органов и систем – органов зрения, костной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов, наблюдаются стоматологические проблемы. Клинически подтипы мукополисахаридоза III практически не различимы.

Возраст постановки диагноза в среднем составляет 2–6 лет. Диагностический поиск включает проведение качественного и количественного определения гликозаминогликанов в моче. Следует помнить, что при легких вариантах течения болезни эти показатели могут быть в пределах нормы. В дальнейшем необходимо оценить активность соответствующих ферментов в лейкоцитах, плазме или сыворотке крови, в фибробластах кожи. Затем проводится генетическое исследование для выявления мутации соответствующего дефектного гена. Дифференциальную диагностику следует проводить с другими видами мукополисахаридозов, муколипидозами, ганглиозидозами, множественной сульфатазной недостаточностью, некоторыми ревматоидными заболеваниями.

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо, клинические проявления, диагностика.

**Для цитирования:** Волгина С.Я., Спиридонова О.А., Курмаева Е.А., Гамирова Р.Г., Полякова С.И. Ранняя диагностика мукополисахаридоза III типа (синдрома Санфилиппо) в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 233–239. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-233-239

Mucopolysaccharidosis (MPS) type III (Sanfilippo syndrome) is a lysosomal storage disease inherited in an autosomal recessive manner, it is characterized by the accumulation of heparan sulfate in the cells of the body, which leads to the development of multiple organ failure. It occurs with a frequency of 1: 70 thousand newborns. There are 4 subtypes of the disease: A, B, C, D. Cognitive and neurological disorders are the earliest symptoms of the disease. Delay (loss) of speech development, regression of acquired skills, hyperactivity, autistic character traits, mental retardation, sleep disturbance, epilepsy are noted; aggressive behavior is formed, the ability to move is impaired, hepatomegaly appears. There are observed the violations of other organs and systems – the organ of vision, bone, respiratory, cardiovascular systems, ENT organs, dental problems. Clinically, the subtypes of mucopolysaccharidosis III are practically indistinguishable.

The average age at diagnosis is 2–6 years. Diagnostic search includes qualitative and quantitative determination of glycosaminoglycans in urine. It should be remembered that with mild variants of the disease, these indicators may be within the normal range. In the future, it is necessary to assess the activity of the corresponding enzymes in leukocytes, plasma or serum, in skin fibroblasts. Genetic testing is then performed to identify the mutation of the corresponding defective gene. Differential diagnosis should be carried out with other types of mucopolysaccharidosis, mucopolipidosis, gangliosidosis, multiple sulfatase deficiency, some rheumatoid diseases.

**Key words:** children, mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome, clinical manifestations, diagnosis.

**For citation:** Volgina S.Ya., Spiridonova O.A., Kurmaeva E.A., Gamirova R.G., Polyakova S.I. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) in the practice of a pediatrician. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 233–239 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-233-239

Мукополисахаридоз III типа, или синдром Санфилиппо (по МКБ-10 E 76.2), – заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризующееся сниженной продукцией или полным дефицитом лизосомальных ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны. Вследствие этого происходит накопление гепарансульфата в клет-

ках организма, что приводит к прогрессирующему поражению различных органов и систем и в итоге – к полиорганной недостаточности и снижению когнитивных способностей.

**Эпидемиология.** Все мукополисахаридозы являются панрасовыми и могут быть диагностированы в любом регионе мира. Мукополисахаридоз III типа

**Таблица. Классификация подтипов мукополисахаридоза III типа**  
**Table. Classification of subtypes of mucopolysaccharidosis type III**

Подтип	ОМIM номер	Хромосомная локализация	Ген	Фермент	Клиническая картина
A	252900	17q25.3	<i>SGSH</i>	Гепаран-N-сульфатаза	Гирсутизм, грубые черты лица, агрессивное поведение, задержка речи, гепатомегалия
B	252920	17q21.2	<i>NAGLU</i>	N-ацетил- $\alpha$ -глюкозаминидаза	Кардиомегалия, грубые черты лица, прогрессирующая деменция, судороги, продолжительность жизни 20–30 лет
C	252930	8p11.21	<i>HGSNAT</i>	Гепаран- $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза	Значительная вариабельность проявлений в пределах одной семьи, легкие дисморфические особенности, гирсутизм, спленомегалия
D	252940	12q14.3	<i>GNS</i>	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Густые волосы, помутнение роговицы, нормальный рост, дизартрия

встречается с частотой 1 на 70 тыс. новорожденных (от 0,17 до 2,35 на 100 тыс. живорождений в зависимости от подтипа, географических регионов и/или этнического происхождения), в равной степени как среди мальчиков, так и девочек. Так, частота наиболее распространенного подтипа А колеблется от 0,00 до 1,62 на 100 тыс. живорождений. Установлено, что подтипы А и В мукополисахаридоза III типа диагностируются в мире чаще, чем подтипы С и D [1].

**Классификация.** Мукополисахаридоз III может быть вызван дефицитом одного из четырех лизосомальных ферментов и в соответствии с этим подразделяется на четыре клинически неразличимых подтипа, которые характеризуются разными биохимическими дефектами (см. таблицу). Каждый из этих ферментов участвует в расщеплении гепарансульфата, в их отсутствие или при дефиците происходит накопление представленного гликозаминогликана в тканях и органах [2].

**Патогенез.** В последние годы более подробно начал изучаться патогенез данного заболевания. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах,

приводящее к дисфункции клеток и патологии органов, служит первичным фактором развития синдрома Санфилиппо.

Стало известно, что со II триместра антенатального периода возникает накопление гепарансульфата в вакуолях лизосом клеток ЦНС, в результате чего происходит прогрессирующее увеличение их размеров и образование дистрофированных аксонов с истончением миелинового слоя. Вследствие этого начинается пролиферация микроглиальных клеток, которые активируют окислительные процессы и выработку провоспалительных цитокинов, что усугубляет повреждение клеток головного мозга, разрываются синаптические связи (как показано на мышинной модели) [3]. Однако точные молекулярные и клеточные механизмы, посредством которых нарушенная деградация и накопление гликозаминогликанов приводят к дегенерации нейронов, до конца не изучены [4]. Накопление гликозаминогликанов и ультраструктурные изменения наблюдаются в соматических органах, в большей степени – в печени [5].

Нарушение функции лизосом приводит к накоплению вторичных продуктов обмена (ганглиозидов GM2, GM3, GD3 и эфиров холестерина). Считается, что увеличение количества представленных липидов в определенных областях головного мозга обуславливает клиническую картину заболевания: снижение чувства страха и нарушение памяти (кора головного мозга, миндалевидное тело), гиперреактивность (латеральное ядро перегородки мозга, отвечающее за локомоторные функции, таламус и гипоталамус, обрабатывающие импульсы коры), нарушение циркадного ритма (перепончатая область) [6].

Первичное и вторичное накопления продуктов обмена происходит не только в лизосомах, но и внеклеточно, что влияет на функцию и физиологию клеток [7, 8]. Считается, что прогрессирующая нейродегенерация у детей с мукополисахаридозом III типа – это результат патологической регуляции многочисленных клеточных путей, приводящих к нейровоспалению,

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309  
 e-mail: Volgina\_Svetlana@mail.ru

Спиридонова Ольга Алексеевна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8667-5476

Курмаева Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037

420012 Казань, Бултерова, д. 49

Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Полякова Светлана Игоревна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-6528-1873

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

окислительному стрессу, нарушению аутофагии и дефектам клеточной сигнализации [9, 10].

**Общие клинические проявления.** В связи с тем, что все подтипы синдрома Санфилиппо вызваны нарушениями в образовании ферментов, расщепляющих гепарансульфат, их клиническая картина схожа. Следует подчеркнуть, что основными и самыми ранними симптомами болезни служат когнитивные и неврологические нарушения, а соматические проявления отодвигаются на второй план. Центральная нервная система поражается преимущественно при всех подтипах заболевания. Вместе с тем многие отклонения могут оставаться недиагностированными ввиду сложности осмотра детей с нарушением поведения.

Внешний вид пациентов с мукополисахаридозом любого типа имеет сходные признаки, однако при синдроме Санфилиппо они могут быть менее выраженными. Постепенно формируются грубые черты лица. Характерны долихоцефалическая форма черепа, выступающие широкие, густые, часто сросшиеся брови, темные, густые ресницы, утолщенная и часто вывернутая нижняя губа и вздернутая вверх верхняя губа, мясистый кончик носа, гирсутизм, сухие и жесткие волосы [11].

**Нервная система.** Основное и главное проявление заболевания — поражение нервной системы. У пациентов с подтипами А и В мукополисахаридоза III типа с течением времени наблюдается уменьшение серого вещества, коррелирующее со снижением когнитивного развития [12]. Следует подчеркнуть, что у разных пациентов возможна вариабельность выраженности симптомов. Поэтому на первой фазе заболевания часто ошибочно устанавливают в качестве основного диагноза задержку нервно-психического развития, синдром дефицита внимания или расстройство аутистического спектра [13].

Выделяются три фазы течения синдрома Санфилиппо. Первая фаза обычно приходится на ранний дошкольный период, начальные клинические проявления возникают в возрасте от 1 до 4 лет, но так как они чаще всего неспецифичны, установить диагноз на данном этапе удается редко. Отмечается отставание в развитии или полная остановка когнитивных способностей; наиболее серьезный признак, беспокоящий родителей, — ухудшение речи или ее дефицит, гиперактивность. У некоторых пациентов диагностируют тугоухость, с чем часто связывают появление данных симптомов [14].

Вторая фаза начинается в 3–4 года, характеризуется выраженными нарушениями поведения, моторной расторможенностью, снижением или отсутствием концентрации внимания, импульсивным поведением (доходит до такой степени, что ребенок полностью теряет чувство собственной безопасности), агрессией в отношении людей и животных, тревожностью, приступами смеха и плача. Некоторые дети не способны научиться пользоваться горшком, а те, кто научился

этому ранее, теряют данный навык. Прогрессирующее ухудшение когнитивных способностей наблюдается до 3–4 лет, затем происходит регресс приобретенных навыков. Вслед за потерей когнитивных функций следует утрата моторных навыков. Во второй фазе развития заболевания доминирует нарушение сна, которое встречается у 96% пациентов. Оно проявляется в затрудненном засыпании, раннем или ночном пробуждении, уменьшении продолжительности ночного сна, возможно полное нарушение циркадных ритмов в виде отсутствия сна в ночное время и длительного дневного сна. Кроме того, во время ночного сна возможно агрессивное поведение, приступы плача/смеха, жевание постельного белья. Частым проявлением синдрома служат аутистические черты характера, снижение социальных контактов со сверстниками и родителями, отсутствие чувства страха [15–17].

Третья фаза заболевания начинается с ухудшения двигательных функций: появляются неустойчивость при ходьбе, частые падения, неловкие движения рук и ног. Впоследствии такие пациенты полностью теряют навыки ходьбы и становятся обездвиженными вследствие потери мышечной силы, спастичности и поражения суставов. Со временем наблюдается потеря приобретенных навыков, появляются бульбарные нарушения, развивается тяжелое слабоумие. Вместе с тем у некоторых пациентов может наблюдаться лишь умеренная умственная отсталость даже в конце третьего десятилетия жизни. На второй и третьей фазах заболевания у пациентов могут возникать эпилептические приступы [18].

**Органы зрения.** Н. Beard и соавт. (2020) [19] впервые продемонстрировали, что изменения в сетчатке происходят параллельно дегенеративному поражению головного мозга. У некоторых детей формируются прогрессирующая ретинопатия, кистозные изменения макулы и сложные электроретинографические нарушения, соответствующие пострецепторной дисфункции. Как правило, дети имеют прозрачную роговицу, но у некоторых пациентов может быть ее легкое помутнение. Отложение гликозаминогликанов в сетчатке глаз может привести к потере периферийного зрения и никталопии, атрофии зрительного нерва, у пациентов старшего возраста развивается пигментный ретинит [20].

**Костная система.** Нарушения костной системы при синдроме Санфилиппо менее выражены, чем при других мукополисахаридозах, и обычно проявляются в старшем возрасте. Происходит утолщение костей свода черепа, снижение пневматизации придаточных пазух носа и ячеек сосцевидного отростка, вследствие чего возникают частые инфекции (отит и мастоидит) [21].

Отмечаются незначительные изменения таза в виде деформации вертлужных впадин, недоразвития головок бедренных костей (это приводит к дисплазии тазобедренного сустава), уменьшения высоты

крыльев подвздошных костей. Позже могут возникнуть сколиоз, кифоз, поясничный лордоз, деформация стоп, снижение длины тела (вследствие ранней остановки роста) в 9–10 лет, контрактуры (чаще в локтевых суставах), синдром запястного канала [22]. У детей с тяжелым фенотипом в ряде случаев формируется остеонекроз головки бедренной кости [23]. Важно подчеркнуть, что пациенты, имеющие ограничение двигательной активности, подвержены более высокому риску развития остеопороза и переломам костей, особенно при наличии дефицита/недостаточности витамина D [24].

**Стоматологические проблемы.** Часто упускаемыми симптомами из-за проблем в поведении становятся случайные стоматологические находки, такие как облитерированные камеры пульпы и корневые каналы, гипоплазия дентина [25, 26].

**Дыхательная система и ЛОР-органы.** У детей с синдромом Санфилиппо отмечаются частые обострения хронических заболеваний носа (ринит, ринорея), пазух, ушей. Нередко бывают увеличены миндалины и аденоиды, что способствует блокировке дыхательных путей. Для пациентов раннего возраста наиболее характерны респираторные нарушения, связанные с обструкцией дыхательных путей. Возможны приступы апноэ во время ночного сна [27]. Характерно снижение слуха, обычно развивается кондуктивная тугоухость. Нейросенсорный компонент развивается по мере прогрессирования заболевания [28].

**Сердечно-сосудистая система.** Поражение сердца встречается реже и протекает легче, чем при других типах мукополисахаридозов. Клапанные пороки сердца (аномалии митрального и аортального клапанов, включая стенозы) усугубляются с возрастом. По данным электрокардиографии около 15% пациентов имеют дефекты проводящей системы сердца [29–31].

**Органы пищеварения.** У 50% пациентов наблюдается гепатомегалия, в то время как спленомегалия возникает крайне редко. Отмечаются паховые и пупочные грыжи. В раннем возрасте возможна выраженная рецидивирующая диарея, в старшем возрасте характерны запоры [32].

**Физическое развитие.** Рост, масса и окружность головы при рождении детей с мукополисахаридозом III типа находятся в пределах физиологической нормы. Исследования показали, что дети женского и мужского пола были значительно выше своих здоровых сверстников до 2-летнего возраста, а рост мальчиков преобладал и в возрасте 4 лет. Скорость роста замедлялась после 4,5 года у девочек и после 5 лет у мальчиков и в возрасте 17,5 года пациенты оказались значительно ниже группы сравнения. Окружность головы была больше у больных детей в течение первых 2 лет жизни, оставаясь увеличенной до периода физической зрелости [33, 34].

**Эндокринная система.** Возможно преждевременное половое развитие у мальчиков, но чаще оно

наступает в те же временные периоды, что и у здоровых детей [11].

**Клинические особенности мукополисахаридоза IIIA типа.** К основным проявлениям заболевания относятся гиперактивность (наблюдается в среднем в возрасте 3–4 года), потеря речи (в 5–6 лет) и способности к передвижению (в 10–11 лет). Кроме того, отмечаются задержка речевого развития (93%), грубые черты лица (92%), аномальное поведение (75%), гепатомегалия (51%), расстройства аутистического спектра (29%) и эпилепсия (17%). Данный подтип представляет собой наиболее агрессивную и злокачественную форму, при которой пациенты доживают в среднем до 15–18 лет [35].

Установлены генотип-фенотипические корреляции при мукополисахаридозе IIIA типа. Исследование включало оценку клинических данных и результаты молекулярных дефектов у 110 пациентов, выявленных в Нидерландах. Первыми клиническими признаками были задержка речевого развития и поведенческие проблемы, которые отмечались в возрасте от 1 до 6 лет. Другие симптомы включали нарушения сна и слуха, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, диарею и эпилепсию. Выявлено, что частые патогенные мутации p.R245H, p.Q380R, p.S66W и c.1080delC были связаны с классическим тяжелым фенотипом. У пациентов, гетерозиготных по мутации p.S298P, в сочетании с мутацией, ассоциированной с классическим тяжелым фенотипом, достоверно чаще и продолжительнее сохранялись психомоторные функции и была больше продолжительность жизни. У 2 пациентов, гомозиготных по мутации p.S298P, и у 4, гетерозиготных по 3 миссенс-вариантам, о которых ранее не сообщалось (p.T421R, p.P180L и p.L12Q), отмечался ослабленный фенотип [36].

**Клинические особенности мукополисахаридоза IIIB типа.** Наиболее часто встречающиеся характеристики у этих пациентов аналогичны характеристикам больных мукополисахаридозом IIIA типа: грубые черты лица (94%), задержка речевого развития (88%), аномальное поведение/гиперактивность (69%), гепатомегалия (56%), расстройство аутистического спектра (19%) и эпилепсия (13%). Средняя продолжительность жизни 17–19 лет [37].

**Клинические особенности мукополисахаридоза IIIC типа.** Первые клинические признаки и симптомы у больных появляются в среднем в возрасте 3,5 года. Они включают задержку речевого (92%) и моторного развития (83%), поведенческие проблемы (83%), нарушение речи (75%) и сна (50%), диарею (58%), снижение подвижности суставов (17%). Пациенты живут до 19–34 лет и имеют более мягкое течение заболевания [38].

**Клинические особенности мукополисахаридоза IIID типа.** Данный подтип заболевания встречается реже всего, протекает аналогично мукополисахаридозу IIIC [32].

**Генетическое консультирование.** Мукополисахаридоз III типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый sibс пациента имеет 25% шанс быть пораженным, 50% шанс быть бессимптомным носителем мутации и 25% шанс быть здоровым. После установления патогенной мутации у больного члена семьи, страдающего мукополисахаридозом III типа, возможны тестирование на носительство родственников, предимплантационное генетическое тестирование и пренатальная диагностика [11].

**Пренатальная диагностика.** Тестирование проводится в I триместре беременности после консультации с врачом-генетиком. Для пренатальной диагностики предпочтительно использовать молекулярно-генетический анализ. Пренатальное тестирование с помощью исследования ферментативной активности ворсинок хориона или клеток околоплодных вод доступно в ограниченном числе центров по всему миру [39].

**Скрининговое обследование новорожденных.** Скрининговое обследование новорожденных — чрезвычайно эффективное средство своевременной диагностики заболеваний. В настоящее время в ряде стран мира внедрен и/или проходит пилотное исследование неонатальный скрининг на мукополисахаридозы I и II типов [40]. Недавно был разработан новый высокопроизводительный мультиплексный метод одновременного анализа определения активности ферментов в образцах крови с использованием жидкостной хроматографии высокого разрешения/тандемной масс-спектрометрии для диагностики некоторых лизосомных болезней, в том числе мукополисахаридозов I, II, IIIВ, IVА, VI и VII [41].

**Диагностика.** Возраст постановки диагноза мукополисахаридоза III типа варьирует в различных странах и зависит от подтипа заболевания, но в среднем составляет 2–6 лет (для подтипа А — 3,5–7 лет, для подтипа В — 3,5–4,9 года, для подтипа С — 7–10,7 года, для подтипа D — 3,1–8,2 года). Диагностика остается сложной задачей, так как в первые годы жизни заболевание протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими симптомами [11].

Обычный диагностический поиск у пациентов с подозрением на мукополисахаридоз начинается с измерения уровня гликозаминогликанов в моче, продолжается определением активности специфических ферментов и завершается идентификацией мутаций. Первым методом диагностики считается определение уровня экскреции гепарансульфата с мочой с помощью тонкослойной хроматографии или электрофореза. Причем необходимо провести как качественный, так и количественный анализы. Количество гликозаминогликанов можно определить в моче, сыворотке/плазме крови, высушенных пятнах крови, амниотической и спинномозговой жидкостях, в культивированных клетках и тканях. В большинстве случаев у детей и подростков с мукополисахаридозом III типа уровень экскретируемого с мочой гепарансульфата превышает норму, однако у лиц с легкими и медленно прогрессирующими формами этот уровень может быть в пределах нормы или близким к ней. Важным для диагностики остается анализ активности ферментов в культивируемых фибробластах кожи, лейкоцитах, плазме или сыворотке крови, который может быть использован в качестве диагностического теста первой линии [42].

Идентификация вариантов в конкретных генах, кодирующих каждый фермент, связанный с мукополисахаридозом, важна для подтверждения диагноза, выявления носителей, генетического консультирования, пренатальной диагностики (предпочтительно в сочетании с ферментными анализами) и прогнозирования фенотипа. При мукополисахаридозе III типа необходимо назначение генетического исследования для установления мутации следующих генов: *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT*, *GNS* (в зависимости от подтипа) [32].

Секвенирование по Сэнгеру остается «золотым стандартом» для выявления генетических мутаций (точечные мутации и небольшие вставки/делеции). Однако более распространенным становится секвенирование следующего поколения — NGS, доступный и относительно недорогой метод для повседневной диагностики мукополисахаридозов. Установлено, что некоторые мутации связаны с более мягкими фенотипами мукополисахаридоза IIIА типа (p.Arg206Pro, p.Ser347Phe, p.Asp444Gly, p.Glu369Lys, p.Pro128Leu), мукополисахаридоза IIIС типа (p.Gly262Arg и p.Ser539Cys), в то время как другие были связаны с тяжелым фенотипом мукополисахаридоза IIIА типа (p.Arg433Gln) [43].

Накопления гликозаминогликанов также приводят к сложной дисфункции с формированием вторичных маркеров, таких как гликофинголипиды, фосфолипиды и холестерин. В качестве маркеров поражения ЦНС можно использовать оценку уровня гликофинголипидов, таких как GM1- и GM3-ганглиозиды. Некоторые авторы также рекомендуют измерение уровня дисахаридов, гепаринового кофактора II-тромбинового комплекса [44, 45].

После установления диагноза требуется инструментальная диагностика для контроля за состоянием ребенка: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, селезенки, почек, рентгенография скелета, электронейромиография, аудиометрия, спирометрия, электроэнцефалография, полисомнография, электро- и эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга, шейного отдела позвоночника [46].

**Дифференциальная диагностика.** Так как клинические проявления синдрома Санфилиппо чаще всего начинаются с неврологических, а не с соматических нарушений, как при других мукополисахаридозах, то дифференциальную диагностику в первую очередь следует проводить с различными формами задержки

нервно-психического развития и речи, с расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. При появлении дисморфологических черт лица и характерных соматических признаков необходимо уточнить тип и подтип мукополисахаридоза. Выраженное поражение опорно-двигательного аппарата, тугоподвижность суставов, боли, уплотнение кожи – основание для проведения дифференциального диагноза с такими заболеваниями, как артрогрипоз, склеродермия, полимиозит, артрит (юношеский, ревматоидный, псориазический). Заболевание обязательно следует дифференцировать от других видами мукополисахаридозов, муколипидозами, ганглиозидозами, множественной сульфатазной недостаточностью [22, 47].

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Celik B., Tomatsu S.C., Tomatsu S, Khan S.A. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics* (Basel) 2021; 11(2): 273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273
2. Haneef S.A.S., Doss C.G.P. Personalized Pharmacoperones for Lysosomal Storage Disorder: Approach for Next-Generation Treatment. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2016; 102: 225–265. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.001
3. Pshzhetsky A.V. Lysosomal storage of heparan sulfate causes mitochondrial defects, altered autophagy, and neuronal death in the mouse model of mucopolysaccharidosis III type C. *Autophagy* 2016; 12(6): 1059–1060. DOI: 10.1080/15548627.2015.1046671
4. Benetó N., Vilageliu L., Grinberg D., Canals I. Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 7819. DOI: 10.3390/ijms21217819
5. Marcó S., Pujol A., Roca C., Motas S., Ribera A., Garcia M. et al. Progressive neurologic and somatic disease in a novel mouse model of human mucopolysaccharidosis type IIIc. *Dis Model Mech* 2016; 9(9): 999–1013. DOI: 10.1242/dmm.025171
6. Lamanna W.C., Lawrence R., Sarrazin S., Esko J.D. Secondary storage of dermatan sulfate in Sanfilippo disease. *J Biol Chem* 2011; 286(9): 6955–6962. DOI: 10.1074/jbc.M110.192062
7. Jakobkiewicz-Banecka J., Gabig-Ciminska M., Kloska A., Malinowska M., Piotrowska E., Banecka-Majkutewicz Z. et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci* 2016; 21: 1393–1409. DOI: 10.2741/4463
8. De Pasquale V., Pavone L.M. Heparan sulfate proteoglycans: The sweet side of development turns sour in mucopolysaccharidoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 865(11): 165539. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165539
9. Heon-Roberts R., Nguyen A.L.A., Pshzhetsky A.V. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med* 2020; 9(2): 344. DOI: 10.3390/jcm9020344
10. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet* 2019; 64(2): 127–137. DOI: 10.1038/s10038-018-0534-8
11. <https://curesanfilippofoundation.org/what-is-sanfilippo-for-physicians/signs-symptoms/>
12. Bigger B.W., Begley D.J., Virgintino D., Pshzhetsky A.V. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab* 2018; 125: 322–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.08.003
13. Gilkes J.A., Heldermon C.D. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) – disease presentation and experimental therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl 1): 133–140
14. Kartal A. Delayed speech, hyperactivity, and coarse facies: Does Sanfilippo syndrome come to mind? *J Pediatr Neurosci* 2016; 11(3): 282–284. DOI: 10.4103/1817-1745.193378
15. Hoffmann F., Hoffmann S., Kunzmann K., Ries M. Challenging behavior in mucopolysaccharidoses types I–III and day-to-day coping strategies: a cross sectional explorative study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 275. DOI: 10.1186/s13023-020-01548-9
16. Wolfenden C., Wittkowski A., Hare D.J. Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. *J Autism Dev Disord* 2017; 47(11): 3620–3633. DOI: 10.1007/s10803-017-3262-6
17. Lau A.A., Tamang S.J., Hemsley K.M. MPS-IIIa mice acquire autistic behaviours with age. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41(4): 669–677. DOI: 10.1007/s10545-018-0160-9
18. Kong W., Meng Y., Zou L., Yang G., Wang J., Shi X. Mucopolysaccharidosis III in Mainland China: natural history, clinical and molecular characteristics of 34 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(6): 793–802. DOI: 10.1515/jpem-2019-0505
19. Beard H., Chidlow G., Neumann D., Nazri N., Douglass M., Trim P. J. et al. Is the eye a window to the brain in Sanfilippo syndrome? *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 194. DOI: 10.1186/s40478-020-01070-w
20. Wilkin J., Kerr N.C., Byrd K.W., Ward J.C., Iannaccone A. Characterization of a Case of Pigmentary Retinopathy in Sanfilippo Syndrome Type IIIA Associated with Compound Heterozygous Mutations in the SGSH Gene. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(2): 217–27. DOI: 10.3109/13816810.2015.1028647
21. Murgasova L., Jurovci M., Jesina P., Malinova V., Bloomfield M., Zeman J., Magner M. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 135: 110137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110137
22. Andrade F., Aldámiz Echevarría L., Llerena M., Couce M.L. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int* 2015; 57(3): 331–338. DOI: 10.1111/ped.12636
23. de Ruijter J., Maas M., Janssen A., Wijburg F.A. High prevalence of femoral head necrosis in Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease): a national, observational, cross-sectional study. *Mol Genet Metab* 2013; 109(1): 49–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.004

24. Nur B.G., Nur H., Mihci E. Bone mineral density in patients with mucopolysaccharidosis type III. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(3): 338–343. DOI: 10.1007/s00774-016-0762-y
25. Kilinckan F., Demiray F. Sedoanalgesia During Dental Treatment of a Patient with Sanfilippo Syndrome: A Case Report. *J Dent Oral Care Med* 2018; 4(3): 304
26. Hirst L., Mubeen S., Abou-Ameira G., Chakrapani A. Mucopolysaccharidosis (MPS): Review of the literature and case series of five pediatric dental patients. *Clin Case Rep* 2021; 9: 1704–1710. DOI: 10.1002/ccr3.3885
27. Gönüldaş B., Yılmaz T., Sivri H.S., Güçer K.S., Kılınç K., Genç G.A. et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(6): 944–949. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.021
28. Wolfberg J., Chintalapati K., Tomatsu S., Nagao K. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8): 554. DOI: 10.3390/diagnostics10080554
29. Lin H.-Y., Chen M.-R., Lin S.-M., Hung C.-L., Niu D.-M., Chang T.-M. et al. Cardiac characteristics and natural progression in Taiwanese patients. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 140. DOI: 10.1186/s13023-019-1112-7
30. Selim L., Abdelhamid N., Salama E., Elbadawy A., Gamaleldin I., Abdelmoneim M., Selim A. Cardiovascular Abnormalities in Egyptian Children with Mucopolysaccharidoses. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(11): SC05-SC08. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21135.8851
31. Nijmeijer S.C.M., de Bruin-Bon R., Wijburg F.A., Kuipers I.M. Cardiac disease in mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 276–285. DOI: 10.1002/jimd.12015
32. Wagner V.F., Northrup H. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. *Mucopolysaccharidosis Type III*. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021
33. Muschol N.M., Pape D., Kossow K., Ullrich K., Arash-Kaps L., Hennermann J. et al. Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (Mucopolysaccharidosis type III). *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 93. DOI: 10.1186/s13023-019-1065-x
34. Lin H.-Yu, Lee C.-L., Chiu P.C., Niu D.-M., Tsai F.-J., Hwu W.-L. et al. Relationships among Height, Weight, Body Mass Index, and Age in Taiwanese Children with Different Types of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(4): 148. DOI: 10.3390/diagnostics9040148
35. Knottnerus S.J. G., Nijmeijer S.C.M., IJlst L., Brinke H., van Vlies N., Wijburg F.A. Prediction of phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type IIIA. *Ann Neurol* 2017; 82(5): 686–696. DOI: 10.1002/ana.25069
36. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., Olmer R., Ruijter G.J. G., Wevers R.A., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol* 2010; 68(6): 876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
37. Ozkinay F., Emecen D.A., Kose M., Isika E., Bozaci A.E., Canada E. et al. Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type III B: Description of two novel NAGLU gene mutations. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27(3): 100732. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100732
38. Rezaei A., Feshangchi-Bonab M., Taherian R. An Uncommon Presentation of Mucopolysaccharidosis Type III B. *Iran J Child Neurol* 2019; 13(3): 105–111
39. Clarke Lorne A. Mucopolysaccharidoses: Prenatal Diagnosis, Neonatal Screening and Emerging Therapies. In: A. Milunsky, J.M. Milunsky (eds). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 8th Edition, 2021; 1392. DOI: 10.1002/9781119676980.ch23
40. Newborn Screening Status for All Disorders. <https://www.newsteps.org/resources/newborn-screening-status-all-disorders>
41. Kumar A.B., Hong X., Yi F., Wood T., Gelb M.H. Tandem mass spectrometry-based multiplex assays for  $\alpha$ -mannosidosis and fucosidosis. *Mol Genet Metab* 2019; 127: 207–211. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.016
42. Bodamer O.A., Giugliani R., Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1–2): 34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
43. Brusius-Facchin A.C., Rojas Malaga D., Leistner-Segal S., Giugliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 855–866. DOI: 10.1080/14737159.2018.1523722
44. Saville J.T., Flanigan K.M., Truxal K.V., McBride K.L., Fuller M. Evaluation of biomarkers for Sanfilippo syndrome. *Mol Genet Metab* 2019; 128(1–2): 68–74. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.005
45. Kubaski F., Poswar F. De O., Michelin-Tirelli K., Burin M.G., Rojas-Málaga D., Brusius-Facchin A.C. et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics* 2020; 10(3): 172. DOI: 10.3390/diagnostics10030172
46. Федеральные клинические рекомендации. Мукополисахаридоз III типа. М.: Союз педиатров России, 2016; 29. [Federal clinical guidelines. Mucopolysaccharidosis type III. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2016; 29. (in Russ.)]
47. Defendi G.L., Varma S., Roth Karl S. Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type III). 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/948540-overview#showall>
48. Lavery C., Hendriksz C.J., Jones S.A. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 168. DOI: 10.1186/s13023-017-0717-y

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.