

DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1407

Л.А. Осипова¹, Л.М. Кузенкова^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3},
А.К. Геворкян^{1,2}, Т.В. Подклетнова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1,3}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Синдром Санфилиппо

Синдром Санфилиппо (мукополисахаридоз III типа) — заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное нарушением катаболизма гепарансульфата. Мукополисахаридоз III типа — наиболее распространенный среди всех мукополисахаридозов. Патогенетической основой синдрома является накопление продуктов аномального метаболизма в центральной нервной системе. Ведущие клинические признаки заболевания заключаются в нарушении поведения и прогрессирующем регрессе психического развития с исходом в деменцию. Отсутствие выраженных соматических проявлений, наличие легких и атипичных форм течения приводят к трудностям дифференциальной диагностики с другими формами задержки речевого и психического развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и заболеваниями из группы аутистического спектра. Для некоторых пациентов с синдромом Санфилиппо характерны относительно низкие значения экскретируемых гликозаминогликанов, в связи с чем возможно получение ложноотрицательных результатов исследования мочи на гиперэкскрецию данных метаболитов. Точный диагноз устанавливают при анализе содержания фермента в культуре кожных фибробластов или лейкоцитах крови. Эффективного лечения мукополисахаридоза III типа в настоящее время не существует, однако продолжающиеся исследования генной, субстратредуцирующей и интратекальной ферментозаместительной терапии позволяют надеяться на возможность получения в ближайшем будущем метода, способного предотвратить прогрессирующее поражение центральной нервной системы.

Ключевые слова: синдром Санфилиппо, дегенеративное поражение центральной нервной системы, нарушения поведения и сна, мультидисциплинарное наблюдение.

(Для цитирования: Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Синдром Санфилиппо. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (4): 419–427. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1407)

419

Введение

Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо, МПС III) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления и обусловленное дефицитом одного из ферментов, участвующих в последовательном расщеплении гепарансульфата [1–3].

Эпидемиология

Синдром Санфилиппо является наиболее распространенным синдромом среди всех мукополисахаридозов (МПС), его частота составляет от 0,28 до 4,1 на 100 000 живорожденных [4–6]. В странах Северо-Западной Европы наиболее распространен синдром Санфилиппо А, тогда как в странах Юго-Восточной части континента

Л.А. Osipova¹, L.M. Kuzenkova^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, A.K. Gevorkyan^{1,2},
T.V. Podkletnova¹, N.D. Vashakmadze^{1,3}¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Sanfilippo Syndrome

Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis type III) is a lysosomal disorder caused by a defect in the catabolism of heparan sulfate. Mucopolysaccharidosis type III is the most common type of all mucopolysaccharidoses. The pathogenic basis of the disease consists of the storage of undegraded substrate in the central nervous system. Progressive cognitive decline resulting in dementia and behavioural abnormalities are the main clinical characteristics of Sanfilippo syndrome. Mucopolysaccharidosis type III may be misdiagnosed as other forms of developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder and autistic spectrum disorders because of lack of somatic symptoms, presence of mild and atypical forms of the disease. Patients with Sanfilippo syndrome may have comparatively low urinary glycosaminoglycans levels resulting in false negative urinary assay. Definitive diagnosis is made by enzyme assay on leucocytes and cultured fibroblasts. There is currently no effective treatment of mucopolysaccharidosis type III, though ongoing researches of gene, substrate reduction and intrathecal enzyme replacement therapies expect getting curative method to alter devastating damage of central nervous system in near future.

Key words: Sanfilippo syndrome, neurodegenerative disease, behavioral and sleep disturbances, multidisciplinary surveillance.

(For citation: Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Vashakmadze N.D. Sanfilippo Syndrome. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (4): 419–427. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1407)

чаще встречается синдром Санфилиппо В [3, 7, 8]. Синдром Санфилиппо С регистрируют в 5–6 раз реже, чем МПС IIIВ. Синдром Санфилиппо D встречается крайне редко [8].

Истинная распространенность заболевания, вероятно, недооценивается в связи с большой фенотипической вариабельностью и легкостью соматических проявлений [4].

Этиология

Заболевание включает в себя 4 отдельных подтипа, каждый из которых обусловлен дефицитом одного из ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата: гепаран N-сульфатазы (сульфамидазы) при МПС IIIА, альфа-N-ацетилглюкозаминидазы — при МПС IIIВ, ацетил-КоА: α -глюкозаминид ацетилтрансферазы — при МПС IIIС и N-ацетилглюкозамин 6-сульфатазы при — МПС IIIД [1, 2, 9].

Ген, кодирующий гепаран N-сульфатазу (*SGSH*), протяженностью около 11 kb, включает 8 экзонов, локализуется на хромосоме 17 (17q25.3) и отвечает за синтез белка, состоящего из 502 аминокислот [1, 2, 4]. К настоящему времени в гене сульфамидазы описано 140 мутаций, приводящих к развитию синдрома Санфилиппо А [10]. Большинство изменений относится к миссенс-мутациям, описано также несколько нонсенс-мутаций, мелких делеций, инсерций, 2 мутации сайта сплайсинга и 1 крупная делеция [4, 10, 11]. В некоторых популяциях описаны частые мутации: *R74C* — в Польше, *R245H* — в Австрии, Германии и Нидерландах, *S66W* — в Италии, *1091delC* — в Испании. Подобное географическое распределение отражает повышение частоты определенной мутации в генетическом изоляте, так называемый эффект основателя [2]. Установление генофенотипических корреляций затруднено в связи с наличием нескольких полиморфизмов, роль которых в модификации резидуальной активности фермента не изучена [11, 12].

Ген, кодирующий α -N-ацетилглюкозаминидазу (*NA-GLU*), имеет протяженность 8,5 kb, содержит 6 экзонов, локализуется на хромосоме 17 (17q21) и отвечает за синтез полипептида, состоящего из 743 аминокислот [1, 2]. К настоящему времени в гене описано 153 мутации, наибольшая часть которых является миссенс-мутациями, однако также описаны нонсенс-мутации, делеции, инсерции и мутации сайта сплайсинга [10, 13]. Большинство мутаций — частные и отражают широкую клиническую гетерогенность данного редкого типа МПС [4, 14, 15]. Мутация *p. R297X* часто встречается у пациентов с МПС IIIВ и в гомозиготном состоянии приводит к формированию тяжелой формы заболевания [11, 15]. Однако суждение о наличии генофенотипических корреляций затруднено в связи с наличием большого числа полиморфизмов гена [4, 11].

Ген, кодирующий ацетил-КоА: α -глюкозаминид N-ацетилтрансферазу (*HGSNAT*), локализуется на хромосоме 8 (8p11.1) и кодирует белок, состоящий из 635 аминокислот [4, 9]. В гене описано 64 мутации, относящихся к миссенс-мутациям, мутациям сайта сплайсинга, делециям, инсерциям и нонсенс-мутациям [10]. Две миссенс-мутации — *p. R344C* и *p. S518F* — являются частыми среди пробандов голландского происхождения [16].

Ген, кодирующий N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу (*GNS*), находится на хромосоме 12 (12q14) и кодирует полипептид, состоящий из 552 аминокислот [2, 17]. В гене описано 23 мутации, относящиеся к миссенс-мутаци-

ям, мутациям сайта сплайсинга, делециям, инсерциям и сложным перестройкам [10].

Патогенез

Дефицит лизосомных ферментов, ответственных за развитие различных подтипов синдрома Санфилиппо, приводит к накоплению фрагментов частично деградированного гепарансульфата в лизосомах клеток и его экскреции с мочой [1, 2, 18].

Несмотря на то, что механизмы патогенеза лизосомных болезней накопления до конца не изучены, не вызывает сомнения тот факт, что накопление продуктов аномального метаболизма является первичным фактором каскада дальнейших патогенетических реакций [9, 19].

Накопление субстрата в нейронах чаще всего локализуется в перинуклеарных областях [18]. По данным Ceuterick и соавт., при МПС IIIА накопление субстрата в вакуолях лизосом впервые происходит в клетках центральной нервной системы во II триместре внутриутробного развития [20].

В головном мозге экспериментальных животных моделей с МПС III было выявлено накопление сульфатированного гепарансульфата, прогрессивное увеличение размера лизосом и образование в коре головного мозга дистрофированных аксонов (так называемых аксональных сфероидов), представляющих собой фокальные утолщения нейрональных отростков, содержащие митохондрии и множественные везикулы, сходные по структуре с аутофагосомами. Характерно также истончение миелинового слоя дистрофированных аксонов [18, 21].

В ответ на накопление субстрата в центральной нервной системе и первичное нейрональное повреждение происходит активация и пролиферация микроглиальных клеток, которые совместно с макрофагами начинают продуцировать реактивные кислородные радикалы, оксид азота и провоспалительные цитокины [2, 9, 18]. Окислительные нарушения запускают дальнейшие механизмы повреждения клеток головного мозга, оказывая негативное влияние на целостность синаптических связей и таким образом внося вклад в развитие нейродегенеративного процесса [9, 22, 23].

Кроме того, накопление первичного субстрата приводит к нарушению функции лизосом и, соответственно, накоплению вторичных продуктов аномального метаболизма, а именно GM2, GM3, GD3 ганглиозидов и эфиров холестерина [2, 18, 21]. Предполагается, что данные липиды ответственны за образование полосатых телец (*zebra bodies*), напоминающих лизосомные включения при сфинголипидозах [1–3]. Наиболее выраженное накопление GM2-ганглиозидов у экспериментальных мышинных моделей МПС III было выявлено в коре головного мозга, миндалевидном теле, отвечающем за функции памяти и страха, латеральном ядре перегородки мозга, связанном с контролем локомоторных функций и стрессом, таламусе и гипоталамусе, направляющими и обрабатывающими импульсы моторной коры, а также в преоптической области, отвечающей за регуляцию циркадных ритмов. Предполагается, что именно данные топографические особенности накопления GM2-ганглиозидов обуславливают поведенческие нарушения, включающие гиперактивность, уменьшение чувства страха и изменение циркадных ритмов у пациентов и экспериментальных животных моделей с МПС IIIА и IIIВ [21, 24, 25].

История изучения синдрома

Синдром Санфилиппо назван по имени американского педиатра Сильвестра Санфилиппо, описавшего совместно с коллегами в 1963 г. пациента с регрессом когнитивных способностей и нарушением поведения. В 1969 г. была опубликована классификация мукополисахаридозов, основанная на паттерне экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) с мочой [2]. Сообщение о наличии избыточных отложений сульфатированного мукополисахарида в культивированных фибробластах кожи пациентов с синдромом Санфилиппо и предположение о дефиците «корректирующего» белкового фактора, лежащего в основе данного явления, относятся к 1971 г. [26]. В 1972 г. Kresse и Neufeld, основываясь на различии «корректирующих» факторов, сообщили, что синдром Санфилиппо не является единой генетической нозологией [27]. Впоследствии было продемонстрировано, что «корректирующие» факторы представляют собой лизосомные ферменты, необходимые для деградации гепарансульфата. В дальнейшем были выделены и секвенированы гены, ответственные за развитие всех подтипов синдрома Санфилиппо. Число описанных мутаций в различных генах МПС III продолжает увеличиваться с каждым годом [2, 4].

Клиническая картина

Основной клинической картины МПС III является дегенеративное поражение центральной нервной системы, проявляющееся в прогрессирующем нарушении психического развития с исходом в деменцию [9, 28, 29]. Соматические симптомы данного типа МПС выражены в меньшей, чем при других мукополисахаридозах, степени. Подобное диспропорциональное поражение центральной нервной системы является уникальным свойством синдрома Санфилиппо [1, 30, 31].

Как и для других лизосомных болезней накопления, для синдрома Санфилиппо характерен широкий спектр тяжести заболевания — от дебюта на первом году жизни до манифестации на 3–4-м десятилетии [2].

В связи с выраженной клинической гетерогенностью каждого подтипа МПС III, дифференциация данных синдромов на основании клинических данных представляется чрезвычайно сложной [1, 29, 32]. В целом следует отметить, что МПС IIIA является наиболее тяжелой формой с более ранним дебютом, более быстрым прогрессированием симптомов и меньшей продолжительностью жизни, в то время как МПС IIIB представлен преимущественно легким фенотипом [1, 3, 14]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, продемонстрировано, что у 83% пациентов с синдромом Санфилиппо А деменция развивалась до шестилетнего возраста, а при МПС IIIB — лишь на 3-м и 4-м десятилетии жизни [1, 3]. Тем не менее описаны пациенты с легким течением МПС IIIA и более тяжелые формы заболевания при МПС IIIB. Кроме того, существуют случаи возникновения тяжелых и легких форм заболевания в одной семье [1, 12, 33].

Van Nove и соавт. в 2003 г. описали пациента в возрасте 45 лет с синдромом Санфилиппо А, клиническая картина болезни которого была представлена кардиомиопатией и отсутствием неврологического дефицита [33]. Мутация *R206P*, приводящая к снижению активности сульфамидазы до 8% от нормы, выявлена у пациентки в возрасте 20 лет с повышенной экскрецией гепарансульфата и прогрессирующей умственной отсталостью. Данная боль-

ная находилась под наблюдением с шестилетнего возраста, когда у нее впервые были диагностированы задержка роста и интеллектуальная недостаточность [12].

Особенности течения перинатального периода

Некоторые исследователи указывают на высокую частоту осложнений перинатального периода у больных с МПС IIIA. Согласно исследованию Меуег и соавт., у матерей данных пациентов установлена высокая частота (29%) самопроизвольных аборт [34]. По данным Vuhman и соавт., наиболее частым осложнением перинатального периода при МПС IIIA является оперативное родоразрешение, связанное со слабостью родовой деятельности, макроцефалией и ягодичным предлежанием, что, по мнению авторов, отражает антенатальный дебют патогенетического процесса. В том же исследовании продемонстрировано, что осложнения периода новорожденности в основном были связаны с патологией дыхательной системы и представлены пневмониями, респираторным дистресс-синдромом, тахипноэ, бронхитами, легочной гипертензией. Кроме того, описаны проявления неонатальной желтухи и нарушения вскармливания [5]. Однако все вышеприведенные данные требуют аккуратной интерпретации и дальнейшего изучения [31].

Соматические проявления

Несмотря на общепринятую точку зрения о незначительной выраженности соматических проявлений при синдроме Санфилиппо, в последнее время опубликовано большое число сообщений, свидетельствующих о частых и значительных экстраневральных симптомах при МПС IIIA [5, 31, 34].

Дисморфичность черт лица, практически не выраженная в первые годы жизни, с возрастом становится более заметной и отмечается практически у всех пациентов, однако не достигает значительной степени [1, 4, 32]. Характерными особенностями фенотипа являются долихоцефалическая форма головы, узкий лоб, широкие и густые брови, сиофриз, темные ресницы, сухость и жесткость волосяного покрова, гипертрихоз, утолщение кожного покрова, выступающий фильтр, приподнятая верхняя и утолщенная нижняя губа, мясистый кончик носа, кариес зубов. Макроцефалия обычно встречается у детей, в то время как у большинства пациентов старшего возраста окружность головы не увеличена [4, 16, 35].

Скелетные проявления при синдроме Санфилиппо выражены в меньшей степени, чем при других мукополисахаридозах, и обычно развиваются вслед за симптомами поражения нервной системы [3, 28, 32]. Рентгенологические изменения состоят в утолщении костей свода черепа, нарушении пневматизации параназальных синусов и ячеек сосцевидного отростка, овоидной деформации поясничных позвонков и редко встречающейся минимальной клювовидной их деформации, уменьшении высоты крыльев подвздошных костей, деформации вертлужных впадин, недоразвитии и признаках остеонекроза головок бедренных костей с возможным присоединением болевого синдрома. Признаки кифоза минимальны или отсутствуют [3, 36, 37], описано развитие сколиоза, поясничного гиперлордоза, вальгусной деформации коленных суставов, варусной деформации стоп [31, 37]. В первые годы жизни возможно ускорение роста, однако после десятилетнего возраста отмечается его остановка [3]. Конtrakтуры встречаются редко, локализируются в основном в локтевых суставах и выражены в незначительной степени [4, 30]. В литературе представлены единичные описания карпального туннельного синдрома и стенозирующего

теносиновита большого пальца кисти у пациентов с синдромом Санфилиппо [37, 38].

Для пациентов раннего возраста характерны частые инфекции дыхательных путей, отиты. С возрастом данная симптоматика регрессирует [4, 5, 32].

Сердечно-сосудистая система поражается редко. Возможно развитие недостаточности и стеноза митрального клапана. У пациентов с МПС ПИВ описано сочетание гипертрофии миокарда левого желудочка и стеноза аортального клапана, а также развитие фибрилляции предсердий в возрасте старше 50 лет [8, 14].

Гепатомегалия имеет место примерно у 50% пациентов с синдромом Санфилиппо, спленомегалия встречается редко [14, 16, 30]. Описано развитие гипертрансаминемии у пациента с МПС ПИА [35]. Возможно также возникновение пупочных и паховых грыж.

Диарея может быть рецидивирующей, реже — персистирующей, иногда достаточно выраженной на ранних стадиях заболевания [1–3]. Этиология данного симптома неясна [1, 2, 32]. С возрастом проявления диареи становятся менее выраженными. У пациентов старшего возраста чаще встречаются запоры [4, 14].

Для многих пациентов характерно преждевременное половое развитие центрального генеза [1, 3, 39].

422 Дебют заболевания

Дебют клинической симптоматики на фоне нормального развития обычно относится к 2–6 годам жизни, однако возможно более раннее или позднее начало заболевания [1, 40, 41]. По данным Vuhgman и соавт., дебют клинических проявлений при МПС ПИА до 12 мес жизни отмечен у 40%, к 2 годам жизни клиническая симптоматика заболевания имела место у 74% пациентов [5]. По данным других авторов, раннее развитие 75% пациентов с МПС ПИА не соответствовало норме: у 40,6% отмечалась задержка речевого развития, у 7,2% — задержка моторного развития, а для 26% было характерно их сочетание [34]. По результатам исследования Меуер и соавт., при МПС ПИА первыми симптомами, обращавшими на себя внимание родителей, были нарушения поведения и сна [34]. По данным Vuhgman и соавт., манифестными симптомами заболевания были задержка речевого развития (48% случаев), дисморфичность черт лица (22%), тугоухость (20%), задержка моторного развития (13%), сочетанная задержка психического и речевого развития (11%). При этом нарушения поведения в дебюте заболевания отмечены лишь у 9% пациентов, соматические проявления — у 7%, инфекционные болезни среднего уха — у 4% [5]. По данным исследования, проведенного Valstar и соавт., у пациентов с МПС ПИВ дебют заболевания в 95% случаев заключался в задержке психоречевого развития, часто в сочетании с нарушениями поведения, у 2 пациентов первым симптомом стала гепатомегалия [14].

Постановка диагноза после дебюта клинической симптоматики может значительно затягиваться в связи с мягкими соматическими и радиологическими проявлениями и часто встречающимися ложноотрицательными результатами скринингового теста на экскрецию ГАГ мочи [1]. Средний возраст установления диагноза при синдроме Санфилиппо А, по данным Vuhgman и соавт., составляет 35 мес жизни, а временной промежуток от дебюта клинической симптоматики до постановки диагноза — 24 мес [5]. При МПС ПИВ средний возраст постановки диагноза, по данным Valstar и соавт., варьирует от 1 до 66 (в среднем 13) лет, а у пациентов с легким фенотипом болезни он равен 28 годам [14]. По данным других авторов, временной промежуток от появления первых клинических симптомов до по-

становки диагноза при различных типах МПС ПИ составляет, в зависимости от тяжести течения заболевания, от 1,5 до 9 лет [14, 16, 30]. Описаны случаи поздней диагностики заболевания на 6-м и даже 8-м десятилетии жизни [41].

Течение нейродегенеративного процесса

Принято выделять 3 фазы течения тяжелого фенотипа заболевания [4, 28]. Однако скорость регресса интеллектуальных функций варьирует в значительной степени, и течение патологического процесса не всегда соответствует описанному паттерну [16, 29, 34].

В первой (I) фазе, относящейся к возрасту 1–4 лет, обычно до постановки диагноза отмечается задержка развития, преимущественно речевого. У некоторых пациентов при сурдологическом обследовании диагностируют снижение слуха, которым часто и объясняют клиническую симптоматику [28, 30]. Некоторые пациенты никогда не приобретают навыков речи [32].

Во второй (II) фазе заболевания, начинающейся в возрасте 3–4 лет, в клинической картине доминируют нарушения сна, поведения, регресс когнитивных функций [6, 28]. Максимальный уровень развития, достигаемый пациентами, может соответствовать 3,5–4 годам. С возраста 4–6 лет отмечается утрата приобретенных навыков [29, 34]. Регресс речевого развития обычно предшествует регрессу развития психического. Характерно более длительное сохранение рецептивного компонента речи по сравнению с экспрессивным, и адаптивных навыков по сравнению с когнитивными функциями [1, 5, 32]. Потеря моторных навыков следует за утратой когнитивных функций [4, 16, 35].

Характерные для синдрома нарушения поведения представлены снижением концентрации внимания, моторной расторможенностью, импульсивностью, физической агрессией, деструктивным поведением, вспышками раздражения, сепарационной тревожностью, приступами смеха или плача, персеверативным жеванием, нарушением формирования навыков контроля за функциями тазовых органов, аутистическими чертами поведения [6, 29, 42]. Аутистические черты поведения у пациентов с ранним дебютом МПС ПИА обычно проявляются в возрасте от 3 до 4 лет и заключаются в недостаточности коммуникативных и социальных навыков, в то время как стереотипное поведение и ограничение интересов для данных пациентов не характерны. Согласно Rumsey и соавт., подобный дебют аутистических проявлений, отражающий прогрессирование нейродегенеративного процесса, не специфичен для других нейропатических типов МПС [42]. По данным Potegal и соавт., для поведения пациентов с МПС ПИА характерна тенденция к помещению различных предметов в рот (orality), непрерывное «исследование» окружающих предметов, отсутствие страха, значительное уменьшение эмпатии и взаимодействия с родителями. Совокупность данных симптомов, по мнению авторов, напоминает проявления синдрома Клювера–Бюси, связанного с нарушением функции миндалевидного тела, что подтверждается результатами волюметрического анализа снимков магнитно-резонансной томографии пациентов, демонстрирующими более быстрый темп редукции объема миндалевидного тела по сравнению с редукцией объема гиппокампов у пациентов с МПС ПИА [43].

Глубокая умственная отсталость и нарушение поведения в сочетании с сохранными двигательными функциями у пациентов до десятилетнего возраста во второй стадии болезни значительно затрудняют все терапевтические вмешательства [1–3].

Любые изменения окружающей обстановки могут привести к усилению поведенческих нарушений и проявлению аутистических черт [29].

Нарушения сна развиваются у 72–96% пациентов и включают в себя затруднения при засыпании, ранние пробуждения, пробуждения во время ночного сна, уменьшение продолжительности ночного сна [44, 45]. Возможны также нарушения поведения в ночное время в виде жевания постельного белья, плача, пения или смеха, двигательной расторможенности. Для некоторых пациентов характерно нарушение циркадных ритмов в виде отсутствия сна в течение всей ночи, увеличения продолжительности дневного сна [5, 31, 44]. По данным полисомнографии обнаруживают уменьшение общей продолжительности ночного сна, фазы медленного сна, REM-сна и увеличение продолжительности дневного сна [45]. Средний возраст дебюта нарушений сна, по данным Fraser и соавт., относится к 3,8, по данным Mahon и соавт. — к 2 годам жизни [44, 46]. Родителями пациентов отмечено наличие взаимосвязи между нарушениями ночного сна, дневной сонливостью и агрессивным поведением [46].

Третья (III) фаза болезни, обычно начинающаяся после 10 лет жизни, связана с продолжающейся потерей навыков, появлением бульбарных нарушений, спастичности и медленным прогрессированием неврологической симптоматики вплоть до развития вегетативного состояния [4, 28, 30]. Для третьей фазы характерен регресс поведенческих нарушений [6, 30]. Пациенты с МПС IIIA обычно полностью утрачивают навык вербальной коммуникации в возрасте до 10 лет, пациенты с тяжелой формой МПС IIIB — в среднем к 7,5, а пациенты с МПС IIIC — к 15 годам жизни [14, 16, 34].

Двигательные нарушения дебютируют неустойчивостью походки, частыми падениями и моторной неловкостью рук. Прогрессирующее поражение суставов в сочетании с нарастающей спастичностью и снижением мышечной силы приводит сначала к двигательным нарушениям, а затем к полной обездвиженности [2, 3, 32]. Дети с МПС IIIA теряют способность к самостоятельному передвижению в среднем подростковом возрасте, при тяжелом течении МПС IIIB — приблизительно к 12 годам [14, 34].

Судорожный синдром характерен для большинства пациентов старшего возраста во II–III фазе заболевания. Описана аггравация приступов при уменьшении продолжительности ночного сна [1, 2, 44].

Пациенты обычно умирают в конце 2-го — начале 3-го десятилетия жизни на фоне течения инфекционного респираторного заболевания [4, 9, 40].

Легкий тип течения синдрома Санфилиппо

В последнее время увеличивается число сообщений о легкой форме МПС III [14, 29, 41]. У пациентов с легким типом течения заболевания, в особенности у больных с МПС IIIB, возможна стабилизация интеллектуальной недостаточности, продолжающаяся в течение нескольких лет, вплоть до достижения ими взрослого возраста. Для данных больных характерно длительное сохранение моторных функций и большая продолжительность жизни, достигающая 40–60 лет [14, 29, 30]. Максимальный уровень интеллектуального развития пациентов с легкой формой заболевания, по данным исследования, проведенного Valstar и соавт., соответствует 10 годам [29]. Возраст потери речевых навыков для больных с легким фенотипом МПС IIIB варьирует от 8 до 68 лет и в среднем составляет 35 лет [14]. Способность к самостоятельной

ходьбе у данных пациентов может сохраняться в среднем до 42,5 лет жизни, а у пациентов с МПС IIIC — до 20–30 лет жизни. Средняя продолжительность жизни при МПС IIIC составляет 34, при МПС IIIB — 43,5 года [6, 14, 16].

Данные нейровизуализации

По данным МРТ головного мозга у больных с синдромом Санфилиппо могут быть выявлены следующие изменения: преимущественно корковая или диффузная атрофия, расширение желудочков головного мозга, диффузные изменения сигнала от белого вещества головного мозга, расширение пространств Вирхова–Робина, атрофия мозолистого тела, *mega cisterna magna*, утолщение костей свода черепа [38, 47, 48]. У двух sibсов с МПС IIIB описана гипоинтенсивность базальных ганглиев (бледного шара, подушки таламуса, черного вещества, красного и хвостатого ядер) в режиме T_2 , предполагающая избыточное накопление железа [49].

Поражение органов чувств

Помутнение роговицы практически никогда не выявляется даже при исследовании в щелевой лампе. Однако описаны пигментная дегенерация сетчатки и атрофия зрительных нервов [3].

Для всех пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания характерна прогрессирующая нейро-сенсорная тугоухость [32].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика синдрома Санфилиппо и других мукополисахаридозов возможна на основании клинического фенотипа. Однако диагноз, основывающийся лишь на клинических симптомах, может оказаться ошибочным [2].

Легкие и атипичные клинические фенотипы, а также ранние стадии течения классического фенотипа сложно дифференцировать с другими формами задержки речевого и психического развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и заболеваниями из группы аутистического спектра [30, 42, 49]. Следует также отметить, что отсутствие характерного лицевого дисморфизма и соматических черт не должно служить причиной исключения МПС III из дифференциального диагноза [4, 30, 41]. В связи с этим, учитывая неинвазивность и доступность метода, рекомендуется проведение анализа экскреции ГАГ мочи всем пациентам с задержкой психического и речевого развития, особенно сочетающихся с нарушениями поведения. Весьма вероятно, что многие случаи МПС III в отсутствие неонатального скрининга так и остаются недиагностированными [14, 30].

Лабораторные методы подтверждения диагноза

В связи с относительно низкими значениями экскретируемых ГАГ у некоторых пациентов с МПС III возможно получение ложноотрицательных результатов исследования мочи на гиперэкскрецию мукополисахаридов [2, 30, 32]. Даже чувствительность наиболее точного количественного метода определения общего уровня ГАГ мочи с использованием диметиленового синего (DMB) не достигает 100% [4, 50]. Кроме того, ре-

зультаты количественных методов исследования не позволяют предположить тип мукополисахаридоза, в связи с чем для установления предположительного диагноза рекомендовано применение методов электрофореза или тонкослойной хроматографии, позволяющих определить паттерн экскреции ГАГ [2, 30].

Точный диагноз устанавливают при проведении анализа активности фермента в культуре кожных фибробластов или лейкоцитов крови, а при МПС IIIВ — также в плазме крови [3, 28, 32]. В случае дефицита сульфамидазы или глюкозамин-6-сульфатазы для исключения множественной сульфатазной недостаточности необходимо определить активность еще одного фермента, относящегося к классу сульфатаз. Следует отметить, что показатель активности фермента не может быть использован в качестве прогностического фактора тяжести течения заболевания ввиду отсутствия четкой корреляции остаточной активности фермента с фенотипом болезни [2, 30].

Выявление носителей патологического аллеля среди членов семей пациентов возможно при использовании молекулярно-генетического исследования [2, 30].

Пренатальную диагностику осуществляют с использованием образцов ворсин хориона, культивированных клеток ворсин хориона или клеток амниотической жидкости. Предпочтительно применение молекулярно-генетического метода, требующего, однако, предварительного определения мутации в обследуемой семье [2, 4, 28].

Симптоматическое лечение

В настоящее время продолжают исследования в области патогенетической терапии данного синдрома, однако практическая медицинская помощь пока ограничена симптоматическим и паллиативным лечением [5, 51].

Показано наблюдение пациентов мультидисциплинарной командой специалистов, включающей невролога, психиатра, кардиолога, офтальмолога, ортопеда, оториноларинголога и пульмонолога. При наличии показаний проводят адено-, тонзиллэктомию и тимпаностомию. Для купирования диареи возможно применение препаратов лоперамида. Необходимо проведение лечебной физической культуры, занятий с дефектологом, логопедом, сурдопедагогом [4, 30].

Назначение препаратов для коррекции поведения не всегда эффективно; кроме того, ответ на терапию часто бывает непредсказуемым. Наибольшей эффективностью в отношении нарушений поведения обладают нейролептики. Однако родители должны быть предупреждены, что на фоне первичного введения антипсихотического препарата возможно временное ухудшение поведения [4]. Особое внимание следует уделить созданию максимально комфортных условий пребывания с присутствием знакомых лиц и минимальными изменениями в привычной для ребенка окружающей среде [18]. При необходимости медикаментозной терапии нарушений сна препаратом выбора служит мелатонин. Fraser и соавт. продемонстрирована его эффективность у 75% пациентов [46]. Эффективность мелатонина в лечении нарушений сна, вероятно, обусловлена описанным у пациентов с синдромом Санфилиппо нарушением циркадного ритма концентрации мелатонина в крови [44, 52]. В большей степени мелатонин влияет на нарушение засыпания, а не на ноч-

ные пробуждения [53]. Применение препарата должно производиться с осторожностью в связи с отсутствием опыта его использования у детей, данных об отдаленных эффектах и возможностью аггравации судорог у детей с нарушениями нервно-психического развития, сопровождаемыми эпилепсией [44]. При неэффективности мелатонина возможна пробная терапия препаратами бензодиазепинового ряда [45].

Клинические исследования патогенетических методов лечения

Доступная в настоящее время для лечения соматических проявлений МПС I, II, IV и VI типа внутривенная ферментозаместительная терапия в связи с невозможностью проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер не может быть использована у пациентов с синдромом Санфилиппо [51, 54, 55].

Субстратредуцирующая терапия

Одним из возможных методов лечения нейропатических лизосомных болезней накопления является субстратредуцирующая терапия, способная ингибировать синтез субстрата, приводя таким образом к восстановлению баланса между его синтезом и распадом. Исследователями было продемонстрировано, что терапия изофлавоном генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоном или 5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-оном) нарушает синтез ГАГ и, таким образом, может являться эффективным методом редукции отложений ГАГ в клетках тканей и органов пациентов с МПС. Предполагается, что данный эффект обусловлен генистеино-опосредованным ингибированием активности тирозинспецифичной протеинкиназы рецептора эпидермального фактора роста [9, 19, 54]. Эффект генистеина реализуется в связи с его влиянием на экспрессию генов, кодирующих ферменты, необходимые для синтеза ГАГ [19, 51].

В исследованиях, проведенных на экспериментальных мышинных моделях с МПС IIIВ, продемонстрировано уменьшение содержания ГАГ в головном мозге, а также коррекция поведенческих нарушений при длительной терапии генистеином [56]. Однако данные об эффективности данного метода терапии у пациентов с МПС III в различных дозах весьма противоречивы [51, 57, 58].

Интрацеребральная ферментозаместительная и генная терапия

В июне 2014 г. были опубликованы первые результаты I/II фазы клинического исследования интрацеребрального введения аденоассоциированного вирусного вектора (серотипа rh.10), несущего гены гепаран N-сульфамидазы (*SGSH*) и модифицирующего фактора сульфатаз (*SUMF1*), детям с МПС IIIА. Экспериментальное лечение проводили в сочетании с иммуносупрессирующей терапией микофенолат мофетиллом и такролимусом. Наблюдение в течение 1 года за 4 пациентами исследуемой группы продемонстрировало хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов и токсичности иммуносупрессивной терапии. По данным нейропсихологического исследования, отмечалось незначительное улучшение показателей поведения, внимания и сна [59]. Наблюдение за пациентами с целью уточнения отдаленного эффекта данной терапии продолжается (NCT02053064) [60].

В настоящее время также проводится контролируемое открытое мультицентровое исследование эф-

фективности и безопасности интратекального введения рекомбинантного фермента гепаран N-сульфатазы пациентам с МПС IIIA на ранней стадии заболевания (NCT02060526) и продолжается исследование длительно проводимой интратекальной ферментозаместительной терапии у пациентов с данным типом МПС (NCT01299727) [60].

Заключение

Синдром Санфилиппо является наиболее распространенным среди всех мукополисахаридозов. Для клинической картины МПС III характерно преобладание неврологической симптоматики над соматическими проявлениями. Наличие легких и атипичных фенотипов заболевания, возможность получения ложноотрицательных

результатов исследования мочи на гиперэкскрецию ГАГ препятствуют своевременной и точной постановке правильного диагноза.

Медицинская помощь пациентам с синдромом Санфилиппо в настоящее время ограничена симптоматическим и паллиативным лечением, однако возможность получения в ближайшем будущем эффективного метода терапии диктует необходимость ранней диагностики синдрома и повышения осведомленности практических врачей об особенностях течения заболевания.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

- Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. *New York: McGraw-Hill*. 2001. P. 3421–3452.
- Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. Lysosomal Storage Disorders. *New York: Springer*. 2007. 564 p.
- Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children. *NY: McGraw-Hill*. 2006. 542 p.
- Valstar M.J., Ruijter G.J., van Diggelen O.P., Poorthuis B.J., Wijburg F.A. Sanfilippo syndrome: a mini review. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31 (2): 240–252.
- Buhrman D., Thakkar K., Poe M., Escolar M.L. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37 (3): 431–437.
- Cross E.M., Grant S., Jones S., Bigger B.W., Wraith J.E., Mahon L.V., Lomax M., Hare D.J. An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type III. *J. Neurodev. Disord.* 2014; 6 (1): 46.
- Baehner F., Schmiedeskamp C., Krummenauer F., Miebach E., Bajbouj M., Whybra C., Kohlschütter A., Kampmann C., Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28 (6): 1011–1017.
- Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. *М.: Медицина*. 2001. 432 с.
- Arfi A., Richard M., Scherman D. Innovative Therapeutic Approaches for Improving Patient Life Condition with a Neurological Lysosomal Disease. 2012. URL: <http://www.intechopen.com/books/latest-findings-in-intellectual-and-developmental-disabilities-research/innovative-therapeutic-approaches-for-improving-patient-life-condition-with-a-neurological-lysosomal> (available: 13.05.2015).
- The human gene mutation database. Cardiff: Institute of Medical Genetics in Cardiff, Cardiff University. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (available: 24.05.2015).
- Yogalingam G., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum. Mutat.* 2001; 18 (4): 264–281.
- Gabrielli O., Coppa G.V., Bruni S., Villani G.R., Pontarelli G., Di Natale P. An adult Sanfilippo type A patient with homozygous mutation R206P in the sulfamidase gene. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 133A (1): 85–89.
- Beesley C.E., Jackson M., Young E.P., Vellodi A., Winchester B.G. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type B (mucopolysaccharidosis IIIB). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28 (5): 759–767.
- Valstar M.J., Bruggenwirth H.T., Olmer R., Wevers R.A., Verheijen F.W., Poorthuis B.J., Halley D.J., Wijburg F.A. Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33 (6): 759–767.
- Weber B., Guo X.H., Kleijer W.J., van de Kamp J.J., Poorthuis B.J., Hopwood J.J. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7 (1): 34–44.
- Ruijter G.J., Valstar M.J., van de Kamp J.M., van der Helm R.M., Durand S., van Diggelen O.P., Wevers R.A., Poorthuis B.J., Pshezhetsky A.V., Wijburg F.A. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 93 (2): 104–111.
- Freeman C., Clements P.R., Hopwood J.J. Human liver N-acetylglucosamine 6-sulphate sulphatase. Purification and characterization. *Biochem. J.* 1987; 246 (2): 347–354.
- Mehta A., Winchester B. Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide. *NY: Wiley-Blackwell*. 2012. 198 p.
- Giugliani R., Federhen A., Silva A.A., Bittar C.M., de Souza C.F., Netto C.B., Mayer F.Q., Baldo G., Matte U. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Res. and Rep. in Endocrine Disorders.* 2012; 2: 53–64.
- Ceuterick C., Martin J.J., Libert J., Farriaux J.P. Sanfilippo A disease in the fetus comparison with pre- and postnatal cases. *Neuropadiatrie.* 1980; 11 (2): 176–185.
- Wilkinson F.L., Holley R.J., Langford-Smith K.J., Badrinath S., Liao A., Langford-Smith A., Cooper J.D., Jones S.A., Wraith J.E., Wynn R.F., Merry C.L., Bigger B.W. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One.* 2012; 7 (4): 35787.
- Ohmi K., Greenberg D.S., Rajavel K.S., Ryazantsev S, Li H.H., Neufeld E.F. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (4): 1902–1907.
- Arfi A., Richard M., Gandolphe C., Bonnefont-Rousselot D., Thérond P., Scherman D. Neuro-inflammatory and oxidative stress phenomena in MPS IIIA mouse model: the positive effect

- of long term aspirin treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 103 (1): 18–25.
24. Langford-Smith A., Langford-Smith K.J., Jones S.A., Wynn R.F., Wraith J.E., Wilkinson F.L., Bigger B.W. Female mucopolysaccharidosis IIIA mice exhibit hyperactivity and a reduced sense of danger in the open field test. *PLoS One.* 2011; 6 (10): 25717.
 25. Canal M.M., Wilkinson F.L., Cooper J.D., Wraith JE, Wynn R, Bigger BW. Circadian rhythm and suprachiasmatic nucleus alterations in the mouse model of mucopolysaccharidosis IIIB. *Behav. Brain Res.* 2010; 209 (2): 212–220.
 26. Kresse H., Wiesmann U., Cantz M., Hall C.W., Neufeld E.F. Biochemical heterogeneity of the Sanfilippo syndrome: preliminary characterization of two deficient factors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971; 42 (5): 892–898.
 27. Kresse H., Neufeld E.F. The Sanfilippo A corrective factor. Purification and mode of action. *J. Biol. Chem.* 1972; 247 (7): 2164–2170.
 28. Saudubray J., van den Berghe J., Walter J.H. Inborn Metabolic Diseases, Fifth Edition. *Berlin Heidelberg: Springer-Verlag*, 2012. 660 p.
 29. Valstar M.J., Marchal J.P., Grootenhuis M., Colland V., Wijburg F.A. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 43.
 30. Wijburg F.A., Węgrzyn G., Burton B.K., Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (5): 462–470.
 31. Krawiec P., Pac-Kożuchowska E., Mełges B., Mroczkowska-Juchkiewicz A., Skomra S., Pawłowska-Kamieniak A., Kominek K. From hypertransaminasemia to mucopolysaccharidosis IIIA. *Ital. J. Pediatr.* 2014; 40 (1): 97.
 32. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: *Фохам*. 2005. 364 с.
 33. Van Hove J.L., Wevers R.A., Van Cleemput J., Moerman P., Sciot R., Matthijs G., Schollen E., de Jong J.G., Carey W.F., Muller V., Nicholls C., Perkins K., Hopwood J.J. Late-Onset visceral presentation with cardiomyopathy and without neurological symptoms of adult Sanfilippo syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 118 A (4): 382–387.
 34. Meyer A., Kossow K., Gal A., Mühlhausen C., Ullrich K., Braulke T., Muschol N. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics.* 2007; 120 (5): 1255–1261.
 35. Van de Kamp J.J., Niermeijer M.F., von Figura K., Giesberts M.A. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). *Clin. Genet.* 1981; 20 (2): 152–160.
 36. 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.
 37. White K.K., Karol L.A., White D.R., Hale S. Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo Syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *J. Pediatr. Orthop.* 2011; 31 (5): 594–598.
 38. Zafeiriou D.I., Savvopoulou-Augoustidou P.A., Sewell A., Papadopoulou F., Badouraki M., Vargiami E., Gombakis N.P., Katzos G.S. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). *Brain Dev.* 2001; 23 (6): 385–389.
 39. Jurecka A., Tylki-Szymańska A. Gynecomastia in MPS IIIA boys: related to treatment or precocious puberty? *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111 (2): 61–62.
 40. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. М.: *Лаборатория знаний*. 2013. 568 с.
 41. Moog U., van Mierlo I., van Schrojenstein Lantmande Valk H.M., Spaapen L., Maaskant M.A., Curfs L.M. Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2007; 145 C (3): 293–301.
 42. 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): 1147–1151.
 43. Potegal M., Yund B., Rudser K., Ahmed A., Delaney K., Nestrasil I., Whitley C.B., Shapiro E.G. Mucopolysaccharidosis Type IIIA presents as a variant of Klüver–Bucy syndrome. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2013; 35 (6): 608–616.
 44. Mahon L.V., Lomax M., Grant S., Cross E., Hare D.J., Wraith J.E., Jones S., Bigger B., Langford-Smith K., Canal M. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. *PLoS One.* 2014; 9 (2): 84128.
 45. Mariotti P., Della Marca G., Iuvone L., Vernacotola S., Ricci R., Mennuni G.F., Mazza S. Sleep disorders in Sanfilippo syndrome: a polygraphic study. *Clin. Electroencephalogr.* 2003; 34 (1): 18–22.
 46. Fraser J., Gason A.A., Wraith J.E., Delatycki M.B. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90 (12): 1239–1242.
 47. Zafeiriou D.I., Batzios S.P. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34 (1): 5–13.
 48. Barkovich A.J. Pediatric neuroimaging. *Philadelphia: Williams & Wilkins*. 2012. 1126 p.
 49. Brady J., Trehan A., Landis D., Toro C. Mucopolysaccharidosis type IIIB (MPS IIIB) masquerading as a behavioural disorder. *BMJ Case Rep.* 2013.
 50. Маянский Н.А., Блинова Т.А., Подклетнова Т.В., Кузенкова Л.М., Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Количественное определение гликозаминогликанов в моче у референсных индивидов и пациентов с мукополисахаридозом с помощью диметилметиленового синего. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (1): 21–26.
 51. Delgadillo V., O'Callaghan Mdel M., Artuch R., Montero R., Pineda M. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34 (5): 1039–1044.
 52. Guerrero J.M., Pozo D., Diaz-Rodriguez J.L., Martinez-Cruz F., Vela-Campos F. Impairment of the melatonin rhythm in children with Sanfilippo syndrome. *J. Pineal. Res.* 2006; 40 (2): 192–193.
 53. Phillips L., Appleton R.E. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004; 46 (11): 771–775.
 54. Piotrowska E., Jakóbkiewicz-Banecka J., Barańska S., Tylki-Szymańska A., Czartoryska B., Węgrzyn A., Węgrzyn G. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14 (7): 846–852.
 55. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д., Подклетнова Т.В., Студеникин В.М., Лазуренко С.Б. Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультисциплинарный подход к проблеме. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2012; 2: 28–34.
 56. Malinowska M., Wilkinson F.L., Langford-Smith K.J., Langford-Smith A., Brown J.R., Crawford B.E., Vanier M.T.,

- Gryniewicz G., Wynn R.F., Wraith J.E., Wegrzyn G., Bigger B.W. Genistein improves neuropathology and corrects behavior in a mouse model of neurodegenerative metabolic disease. *PLoS One*. 2010; 5(12): 14192.
57. Piotrowska E., Jakóbkiewicz-Banecka J., Tylki-Szymanska A, Liberek A, Maryniak A, Malinowska M., Czartoryska B., Puk E., Kloska A., Liberek T., Baranska S., Wegrzyn A., Wegrzyn G. Genistin rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2008; 69 (2): 166–179.
58. Piotrowska E., Jakóbkiewicz-Banecka J., Maryniak A., Tylki-Szymanska A., Puk E., Liberek A., Wegrzyn A., Czartoryska B., Słominska-Wojewodzka M., Wegrzyn G. Two-year follow-up of Sanfilippo Disease patients treated with a genistein rich isoflavone extract: assessment of effects on cognitive functions and general status of patients. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (4): 196–202.
59. Tardieu M., Zérah M., Husson B., de Bournonville S., Deiva K., Adamsbaum C., Vincent F., Hocquemiller M., Broissand C., Furlan V., Ballabio A., Fraldi A., Crystal R.G., Baugnon T., Roujeau T., Heard J.M., Danos O. Intracerebral administration of adeno associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial. *Hum. Gene Ther.* 2014; 25 (6): 506–516.
60. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. URL: <https://clinicaltrials.gov> (available: 24.05.2015).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Осипова Лилия Александровна, заочный аспирант НЦЗД, врач-невролог консультативного отделения КДЦ НЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** osipova_la@nczd.ru

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-04-09, **e-mail:** kuzenkova@nczd.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-14, **e-mail:** namazova@nczd.ru

Геворкян Анаит Казаровна, кандидат медицинских наук, главный врач КДЦ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** gevorokyan@nczd.ru

Подклетнова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-04-09, **e-mail:** tvp80@mail.ru

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы НИИ ППивЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **e-mail:** vashakmadze@nczd.ru