

Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша—Найхана и современные возможности терапии

М.И. Яблонская, П.В. Новиков, Е.Г. Агапов, И.В. Золкина, Э.А. Юрьева, М.Н. Харабадзе

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Specific features of the clinical and laboratory diagnosis of Lesch—Nyhan syndrome and current therapy options

M.I. Yablonskaya, P.V. Novikov, E.G. Agapov, I.V. Zolkina, E.A. Yuryeva, M.N. Kharabadze

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

К редким наследственным болезням, встречающимся в практике педиатров, детских неврологов, генетиков, относится синдром Леша—Найхана, связанный с нарушением обмена пуринов вследствие мутации в гене HPRT1, кодирующем фермент гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу (ГФРТ). Недостаточность ГФРТ приводит к развитию гиперурикемии, мочеислой нефропатии и поражению ЦНС, напоминающему дистоническую или гиперкинетическую форму детского церебрального паралича, в сочетании со склонностью к аутоагрессивному поведению. Диагностика основана на совокупности анамнестических сведений, характерных неврологических симптомов, выявления высокого уровня мочевой кислоты в крови и моче и идентификации патогенных мутаций в гене HPRT1. Раннее установление диагноза способствует своевременному назначению терапии и помогает в проведении медико-генетического консультирования. В статье приводится клиническое наблюдение мальчика с синдромом Леша—Найхана, освещаются вопросы диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: дети, синдром Леша—Найхана, обмен пуринов, диагностика, лечение, аллопуринол.

The rare hereditary diseases encountered in the practice of pediatricians, pediatric neurologists, and geneticists include Lesch—Nyhan syndrome associated with purine metabolic disorders caused by mutations in the HPRT1 gene encoding the enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPR1). HGPR1 deficiency gives rise to hyperuricemia, hyperuricemic nephropathy, and a CNS lesion reminiscent of dystonic or hyperkinetic infantile cerebral paralysis concurrent with a propensity to have autoaggressive behavior. The diagnosis is based on a range of history data, characteristic neurological symptoms, the detection of high blood and urine uric acid levels, and the identification of pathogenic mutagens in the HPRT1 gene. Early diagnosis contributes to timely therapy and assists in medical genetic counseling. The paper describes a clinical case of a boy with Lesch—Nyhan syndrome and elucidates the problems of diagnosis and treatment of this disease.

Key words: children, Lesch—Nyhan syndrome, purine metabolism, diagnosis, treatment, allopurinol.

Наследственные нарушения обмена пуринов и пиримидинов относятся к редким заболеваниям, однако они встречаются в клинической практике педиатров, генетиков и детских неврологов. До сих пор диагностика этих патологических состояний остается неудовлетворительной. Многие болезни из данной группы нарушений обмена протекают с преимущественным поражением центральной нервной системы и манифестируют в раннем возрасте, некоторые — имеют особенный спектр клинических проявлений. Знание таких симптомокомплексов помогает установить точный диагноз в раннем возрасте. К заболеваниям,

имеющим совокупность характерных симптомов, можно отнести синдром Леша—Найхана — наследственное нарушение обмена пуринов, обусловленное отсутствием активности фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы I [1]. Диагностический путь к синдрому Леша—Найхана можно проследить на примере наблюдавшегося нами больного, диагноз которому был установлен в возрасте 8,5 лет.

Из раннего анамнеза известно, что ребенок родился от 6-й беременности, протекавшей физиологично. Мальчик от 1-й беременности умер в возрасте 1,5 лет во время инфекционного заболевания, развивался с психомоторной задержкой, причина которой не была установлена; от 2-й беременности дочь, 19 лет, здорова; 3—5-я беременность — медицинские аборт. Наблюдавшийся нами ребенок — от 3-х родов в срок, масса тела при рождении 4800 г, длина — 57 см; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родители ребенка не состоят в кровном родстве.

Задержку двигательного развития родители заметили с 3-го месяца жизни. С этого возраста мальчик наблюдался у невролога; после 8 мес жизни появились гиперкинезы, расцененные как атетоз. В возрасте 1 года 1 мес был поставлен диагноз детского церебрального паралича в форме спастического тетрапареза. До 8 лет

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:57–62

Адрес для корреспонденции: Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель того же отделения Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением ЦНС и нарушением психики у детей НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Агапов Евгений Геннадьевич — к.м.н., зам. гл. врача того же учреждения
Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же учреждения
Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. той же лаборатории
125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

мальчик имел задержку моторного развития: не мог сидеть без помощи, при поддержке делал шаги, брал в руки предметы. Получал курсы ноотропных препаратов, средств, снижающих гипертонус мышц (баклофен, мидокалм, сирдалуд), без выраженного положительного эффекта. С 8 лет постепенно перестал сидеть и ходить с поддержкой, манипуляции с предметами стали невозможны. Усилились насильственные движения, появились приступы резкого выгибания туловища назад, продолжительных волнообразных движений в конечностях, сопровождавшихся выраженным гипертонусом и тремором, что было расценено как эпилептические приступы; назначена терапия антиконвульсантами. На ЭЭГ-видеомониторинге в 2011 г. была зарегистрирована фокальная эпилептиформная активность, что послужило основанием для продолжения лечения антиконвульсантами. Однако описанные приступы сохранялись.

Простые фразы ребенок стал произносить к возрасту 4 лет, речь была нечеткой, отмечалась выраженная дизартрия. В 5 лет появилась аутоагрессия в виде кусания пальцев рук. К 8 годам аутоповреждающее поведение усугубилось: стал кусать губы и язык, внутреннюю поверхность щек.

Анализ лабораторных данных показал, что у ребенка с 4 лет в анализах мочи обращало на себя внимание большое количество солей мочевой кислоты. В 5 лет наблюдалось несколько эпизодов макрогематурии. В 8 лет было отмечено повышение уровня мочевой кислоты в крови.

В возрасте 8,5 лет неврологом по месту жительства (Красноярск) впервые на основании совокупности клинической картины заболевания в сочетании с гиперурикемией и гиперурикозурией был заподозрен синдром Леша–Найхана и рекомендовано проведение ДНК-диагностики. В лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН методом прямого автоматического секвенирования гена *HPRT1* выявлена делеция трех нуклеотидов с.24_26delCGT в первом экзоне гена в гемизиготном состоянии. Таким образом, совокупность характерного сочетания симптомов позволила заподозрить синдром Леша–Найхана, который был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования. У матери ребенка данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии, у сестры пробанда мутации не выявлено. Впервые в алгоритм лечения для уменьшения гиперурикемии был дополнительно назначен аллопуринол.

Для углубления обследования мальчик поступил в отделение наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии в возрасте 9 лет (см. рисунок). Физическое развитие ребенка расценивалось как среднее, гармоничное. В неврологическом статусе в состоянии покоя определялась гипотония мышц в руках и в проксимальных отделах ног, спастический гипертонус в дистальных отделах ног. При попытке активных движений наблю-

дались выраженные генерализованные дистонические гиперкинезы, в руках также имелся хореоатетоз и баллизм; при попытке сидеть — опистотонус, запрокидывание головы назад. Ребенок не ходил, не стоял. Отмечалось постоянное желание кусать свои руки, губы, язык; иногда пытался ударить мать или медицинский персонал. Другие целенаправленные действия конечностями невозможны.

При осмотре психологом достоверно оценить уровень психического развития не представлялось возможным из-за выраженных нарушений речи и целенаправленных движений. Тест Равена составил 17 баллов, что соответствовало средней норме для ребенка в возрасте 5–6 лет. Заключение психолога: умеренная задержка психического развития.

На магнитно-резонансных томограммах головного мозга визуализировались мелкие лакунарные кисты в глубинных отделах лобных долей.

На основании описания характера двигательных пароксизмов, наблюдавшихся у больного, в отделе-



Рисунок. Больной с синдромом Леша–Найхана в возрасте 9 лет.

нии психоневрологии и эпилептологии института был проведен анализ представленной матерью ребенка кривой ЭЭГ-видеомониторинга, подробного анамнеза заболевания и клинических проявлений. Убедительных данных, свидетельствующих об эпилепсии, не выявлено. Рекомендована постепенная медленная отмена антиконвульсантов, которые получал больной — депакина и тебантина (габапентина).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек обнаружена неоднородность всех пирамидок по структуре за счет гиперэхогенных включений до 2 мм, некоторые из них с акустической тенью. В центральном эхокомплексе также визуализировались гиперэхогенные включения до 2 мм.

В биохимическом анализе крови: мочевая кислота 0,27 ммоль/л (норма 0,11–0,32), на фоне приема аллопуринола. В биохимическом анализе мочи: повышен коэффициент отношения уратов к креатинину до 0,8–0,95 (возрастная норма 0,2–0,44). Заключение нефролога: нефрокальциноз, гиперурикозурия.

Исследование экскреции производных пуринов и пиримидинов с мочой (методом тандемной масс-спектрометрии) выявило умеренное снижение уровня аденина до 5,8 ммоль на 1 моль креатинина (норма 8–9), умеренное повышение уровня мочевой кислоты до 958 ммоль на 1 моль креатинина (норма 87–695). Экскреция гипоксантина и ксантина с мочой не превышала нормальных значений — 1,1 ммоль на 1 моль креатинина (норма 2,0–10,0) и 10,9 ммоль на 1 моль креатинина (норма 10,0–14,0) соответственно.

Таким образом, на основании характерных клинико-лабораторных данных, включавших выраженную задержку двигательного развития, гипотонию мышц в состоянии покоя, спастический гипертонус в дистальных отделах нижних конечностей и генерализованную дистонию при активных движениях, агрессивное и аутоагрессивное поведение, задержку психоречевого развития и тяжелую дизартрию в сочетании с мочекислотой нефропатией, а также результатов молекулярно-генетического исследования, выявившего патогенную мутацию в гене *HPRT1*, мальчику был подтвержден диагноз синдрома Леша—Найхана.

Рекомендовано патогенетически обоснованное лечение:

- 1) соблюдение питьевого режима — до 1,5 л жидкости в сутки;
- 2) соблюдение диеты с ограничением пуринов;
- 3) аллопуринол по 50 мг в сутки в два приема, длительно, под контролем общего анализа мочи 1 раз в месяц, УЗИ почек 1 раз в 6 месяцев и биохимический анализ крови и мочи 1 раз в 3 месяца;
- 4) продолжить прием нейролептика риссета (рисполепта) на ночь, длительно, с целью снижения возбуждения и улучшения сна;
- 5) постепенная, по схеме, отмена антиконвульсантов;
- 6) продолжить индивидуальное обучение на дому;

- 7) курсы общего лечебного массажа;
- 8) использовать приспособления, препятствующие аутоповреждающим действиям и травматизации вследствие произвольных движений больного.

Приводим данные анализа литературы, посвященной синдрому Леша—Найхана (МКБ-10 E79.1; OMIM 300322). Заболевание относится к редким наследственным нарушениям обмена пуринов и характеризуется тяжелым поражением нервной системы в сочетании с гиперпродукцией мочевой кислоты [2]. Заболевание впервые было описано в 1964 г. William Nyhan и Michael Lesch [3]. Частота синдрома Леша—Найхана в популяции: приблизительно 1: 380–1: 235 00 живорожденных [1].

Этиология. Причиной заболевания является практически полное отсутствие активности фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ) вследствие мутаций в гене *HPRT1*. Синдром Леша—Найхана наследуется по X-сцепленному типу, подавляющее большинство описанных в литературе больных были мужского пола. Ген *HPRT1* локализован на длинном плече хромосомы X в регионе Xq26.2-q26.3. К настоящему времени известно около 400 мутаций в гене *HPRT1*, приводящих к снижению активности фермента ГФРТ [4, 5]. Данный фермент экспрессируется во всех тканях организма. Он участвует в реутилизации пуринов и катализирует реакцию превращения гипоксантина в инозинмонофосфат и гуанина в гуанозинмонофосфат в присутствии фосфорибозилпирофосфата [6].

Клинические проявления. Синдром Леша—Найхана, как правило, манифестирует не с рождения. Первые признаки болезни (гипотония и задержка развития) неспецифичны и становятся заметными обычно в возрасте 3–6 мес. Отчетливые произвольные движения обращают на себя внимание к 6–12 мес жизни. После 1 года формируется значительная задержка моторного и речевого развития ребенка с наличием мышечной гипотонии, генерализованных дистонических и атетоидных гиперкинезов и иногда спастического гипертонуса, который чаще всего наблюдается в мышцах нижних конечностей. В течение первых нескольких лет жизни двигательные расстройства могут медленно прогрессировать. При попытке сидеть или стоять у больных часто возникает аркообразное выгибание шеи и туловища; сильные продолжительные выгибания туловища могут сопровождаться дистоническим тремором, и это может напоминать эпилептический приступ. Тяжесть синдрома Леша—Найхана определяется степенью выраженности двигательных расстройств, которые напоминают дистонический церебральный паралич. При наиболее тяжелом варианте заболевания, вызванном полным отсутствием активности фермента ГФРТ, больные не могут самостоятельно сидеть, передвигаться и производить целенаправленные движения руками [7].

Для больных характерно аутоагрессивное поведение — повторяющиеся попытки нанести вред самим

себе. Наиболее часто наблюдается кусание губ и языка, может быть кусание пальцев рук, а также других частей тела, бывают попытки ударить себя или травмировать свои глаза. Иногда больные кусают и пытаются ударить окружающих или употребляют в речи бранные слова. Аутоагрессивное поведение появляется в среднем в возрасте между 1-м и 8-м годом жизни [8].

У всех детей с синдромом Леша–Найхана имеются когнитивные нарушения. В среднем уровень IQ при этом заболевании соответствует легкой или умеренной степени интеллектуального недоразвития. У них относительно хорошая память и речевое развитие. Особенностью является выраженный дефицит активного внимания. Они не способны планировать и предвидеть последствия предстоящих событий [8].

Еще одной особенностью синдрома Леша–Найхана является мочекишечная нефропатия, обусловленная гиперпродукцией мочевой кислоты. Уратная нефропатия обычно выявляется в первые годы жизни, часто бывают эпизоды микро- и макрогематурии [9].

Другие клинические проявления встречаются относительно редко. Описаны гастроэзофагеальный рефлюкс, частая рвота, периодически возникающее «шумное дыхание», иногда — апноэ с цианозом лица, что может привести к синдрому внезапной смерти. У отдельных больных наблюдались эпилептические приступы, описаны макроцитарная и мегалобластная анемия или микроцитарная и гипохромная анемия [7], отсутствие яичек, крипторхизм, деформации ушных раковин, неперфорированный анус [10].

Патогенез синдрома Леша–Найхана складывается из патогенеза гиперурикемии и неврологических нарушений. Считается, что к гиперпродукции мочевой кислоты при дефиците ГФРТ приводят несколько механизмов: 1. ГФРТ катализирует синтез инозинмонофосфата (ИМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ) путем *salvage*, т.е. из имеющихся в наличии азотистых оснований гипоксантина и гуанина, в присутствии 5'-фосфорибозил-1-пирофосфата (ФРПФ) в качестве косубстрата. Дефект фермента ГФРТ приводит к накоплению в клетках его субстратов — гипоксантина и гуанина, которые превращаются в мочевую кислоту при участии ксантиноксидазы. 2. Наблюдается большая доступность ФРПФ для ФРПФ-амидотрансферазы — скорость-ограничивающего фермента синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo*, что приводит к повышению синтеза пуринов. 3. Снижается образование ИМФ и ГМФ, ингибирующих активность фермента ФРПФ-амидотрансферазы по типу обратной связи. Этот двойственный механизм приводит к усилению синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo*. Дефицит реутилизации пуриновых оснований в сочетании с повышенным синтезом пуриновых нуклеотидов *de novo* объясняет гиперпродукцию мочевой кислоты при дефиците ГФРТ. Повышенная активность фермента аденинфосфорибозилтрансферазы также может вносить вклад в гиперпродукцию пуринов [10, 12].

Патогенез неврологических и поведенческих расстройств до сих пор остается не вполне понятным. Клинические проявления болезни, результаты патологоанатомических исследований головного мозга пациентов, многочисленные исследования, проведенные на культурах клеток больных, изучение животных моделей этого заболевания указывают на преимущественное нарушение функционирования дофаминергических нейронов головного мозга и особенно базальных ганглиев [1, 13–15]. Однако до сих пор остается невыясненной взаимосвязь дефицита дофамина и нарушения обмена пуринов [1]. Недавними исследованиями было показано наличие дисбаланса аденозиновых, дофаминовых и серотониновых рецепторов в лимфоцитах больных с синдромом Леша–Найхана [16]. Полученные результаты позволяют предполагать, что патогенез неврологических нарушений при данном синдроме, возможно, связан с дисбалансом трех нейротрансмиттеров — дофамина, серотонина и аденозина.

Диагностика. Для установления правильного диагноза важно своевременно заподозрить заболевание, в первую очередь провести тщательное неврологическое обследование больного и правильно оценить имеющиеся нарушения мышечного тонуса и движений. Следует обратить внимание на наличие характерного анамнеза заболевания, свидетельствующего о медленном прогрессирующем течении после первого полугодия жизни, совокупности перечисленных выше неврологических нарушений и мочекишечной нефропатии [7].

При биохимическом исследовании в крови больных выявляется высокое содержание мочевой кислоты и повышение экскреции уратов с мочой. Коэффициент отношения уратов к креатинину в анализах мочи выше 2 у детей до 10 лет указывает на гиперпродукцию мочевой кислоты.

Результаты методов нейровизуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, неспецифичны. У некоторых больных выявляли негрубо выраженные атрофические изменения в полушариях мозга, уменьшение общего объема больших полушарий и объема структур базальных ядер [17]. При позитронно-эмиссионной томографии головного мозга у всех больных определяется снижение уровня дофамина, активности ферментов биосинтеза дофамина и потребления дофамина клетками базальных ядер [18].

При наличии характерного симптомокомплекса диагноз подтверждается выявлением мутации в гене *HPRT1* с помощью прямого автоматического секвенирования кодирующей области гена. Диагноз также может быть подтвержден исследованием активности фермента ГФРТ в эритроцитах, культурах фибробластов или лимфоцитов.

ДНК-диагностика проводится женщинам из группы риска для выявления носительства мутации. Пренатальная ДНК-диагностика показана в случае

установленного в семье диагноза синдрома Леша—Найхана при последующих беременностях матери.

Дифференциальный диагноз проводится в основном с дистоническими или гиперкинетическими формами детского церебрального паралича. Для больных детским церебральным параличом характерно наличие отягощенного перинатального анамнеза, свидетельствующего о перенесенном гипоксически-ишемическом или травматическом поражении нервной системы, гемолитической болезни новорожденных или внутриутробной инфекции с поражением центральной нервной системы; в дальнейшем отсутствует прогрессирование неврологических расстройств, яркие проявления аутоагрессии, стойкая уратная нефропатия.

Основные принципы терапии синдрома Леша—Найхана включают нормализацию уровня мочевой кислоты в крови, профилактику и лечение мочекаменной болезни и подагры (у взрослых) и коррекцию неврологических расстройств.

Для лечения мочекислотной нефропатии назначается диета с ограничением продуктов, содержащих большое количество пуринов, и увеличением количества ощелачивающих продуктов (молоко, овощи, плоды) и свободной жидкости. Из рациона питания исключаются следующие продукты и блюда: мясные, рыбные и грибные бульоны; копчености, консервы; соленые и маринованные овощи; соленые сыры; бобовые; субпродукты; шоколад, какао, крепкий чай и кофе; кондитерские изделия, приготовленные с солью и сахарной пудрой. Режим питания дробный, 4–6 раз в день, в промежутках и натошак обязательно дополнительно принимать жидкость. Мясные и рыбные блюда в рацион включают 2–3 раза в неделю, после предварительного отваривания. Количество мяса разрешается до 150 г в день, рыбы — до 170 г в день. Цель диетического лечения: нормализация обмена пуринов, снижение образования в организме мочевой кислоты и ее солей, сдвиг реакции мочи в щелочную сторону, а также нормализация функций кишечника. Диетическое лечение назначается пожизненно.

Важное значение для профилактики нефро- и уrolитиаза у пациентов с синдромом Леша—Найхана имеет соблюдение питьевого режима. Больные должны употреблять от 1 до 1,5–2 л жидкости в сутки, в зависимости от возраста (питьевую воду, отвар сухофруктов и щелочные минеральные воды без газа). Назначают курсы препаратов для ощелачивания мочи (магурлит, блемарен), так как в кислой среде снижается растворимость ксантина и солей мочевой кислоты. Осуществляют контроль за уровнем pH мочи, который не должен превышать 6,5–6,8. В амбулаторных условиях определение pH мочи рекомендуется проводить несколько раз в неделю с помощью индикаторных полосок.

С целью снижения гиперпродукции мочевой кислоты, наряду с диетой, больным с синдромом Леша—Найхана назначают медикаментозный препарат

аллопуринол, который является ингибитором ксантиноксидазы и предотвращает переход гипоксантина в ксантин и образование из него мочевой кислоты. Препарат способствует уменьшению концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма, предупреждает образование уратных отложений в почках и других тканях; при хорошей переносимости назначается пожизненно. Рекомендуемая дозировка аллопуринола составляет от 3,7 до 9,7 мг/кг в сутки [1]. При необходимости проводят индивидуальную коррекцию дозы, в зависимости от наличия побочных действий препарата и формирования ксантиновых камней в почках [1].

В процессе лечения аллопуринолом у больных необходимо контролировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений, клинические анализы крови и мочи, уровень билирубина, мочевины, глюкозы, липидов, активность трансаминаз и щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови, уровень мочевой кислоты в плазме крови и уратов в суточном анализе мочи, при возможности определять содержание гипоксантина и ксантина в анализах мочи, следить за общим состоянием и самочувствием пациента. Так, у наблюдавшегося нами больного начальная дозировка аллопуринола составляла 3 мг/кг в сутки; при этом отмечались эпизоды гематурии, умеренное повышение активности трансаминаз печени. Указанные изменения были расценены как побочный эффект от аллопуринола, что явилось основанием для уменьшения суточной дозировки. В настоящее время доза аллопуринола у пациента составляет 1,6 мг/кг в сутки; эпизодов гематурии не наблюдается, активность трансаминаз в сыворотке крови нормализовалась; уровень мочевой кислоты в крови поддерживается в пределах 0,27–0,28 ммоль/л, что соответствует возрастной норме. Уровень экскреции уратов с мочой остается повышенным — коэффициент отношения уратов к креатинину в суточной моче составляет 1,1 (норма 0,26–0,56), что наблюдается у большинства больных с этим заболеванием даже на фоне приема аллопуринола.

Специфическая медикаментозная терапия неврологических нарушений до настоящего времени не разработана и носит симптоматический характер. Лечение включает назначение препаратов, уменьшающих мышечный гипертонус, — баклофена, бензодиазепинов (диазепам, клоназепам). С целью уменьшения проявлений аутоагрессии, других поведенческих расстройств, депрессии иногда показано назначение нейрорептиков и антидепрессантов. Однако на основе длительных катamnестических наблюдений не было получено доказательств эффективности ни одного из этих лекарственных средств [7].

В последнее время с целью уменьшения проявлений аутоагрессии отдельным больным назначали S-аденозил-L-метионин (гептрал). Полученные результаты терапии различались у разных больных,

что диктует необходимость поиска критериев предполагаемой эффективности этого препарата [19, 20].

Очень важна немедикаментозная коррекция двигательных нарушений у детей с синдромом Леша–Найхана. В домашних условиях все острые углы или предметы на расстоянии вытянутой руки больного должны быть покрыты мягким материалом. Требуется комфортабельное инвалидное кресло с мягким, но прочным подголовником. В инвалидном кресле необходимо при помощи широких ремней фиксировать предплечья, бедра и грудную клетку больного во избежание травматизации во время произвольных движений или при попытке нанести себе вред. Для предотвращения аутоповреждения губ и языка на зубы надевают специальные пластинки. При правильном подходе к педагогическим занятиям с учетом выраженного де-

фицита внимания удастся добиться усвоения больными достаточно большого объема знаний.

Таким образом, синдром Леша–Найхана имеет характерный симптомокомплекс в виде тяжелого поражения центральной нервной системы, напоминающего детский церебральный паралич, в сочетании с уратной нефропатией, что помогает выделить его среди многих болезней нервной системы и заподозрить в раннем возрасте. Подтверждение диагноза синдрома Леша–Найхана при помощи молекулярно-генетического исследования способствует правильному медико-генетическому консультированию семьи и возможно более раннему назначению терапии, направленной на снижение гиперпродукции мочевой кислоты, что позволяет снизить риск формирования хронической почечной недостаточности у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Torres R.J., Puig J.G.* Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 48. doi: 10.1186/1750-1172-2-48.
2. *Jinnah H.A., Ceballos-Picot I., Torres R.J. et al.* Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010; 133: 3: 671–689. doi: 10.1093/brain/awq013.
3. *Lesch M., Nyhan W.L.* A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561–570.
4. *Jinnah H.A., Harris J.C., Nyhan W.L. et al.* The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: an update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 8–9: 1153–1160. doi: 10.1081/NCN-200027400.
5. www.biobase-international.com/hgmd
6. *Fu R., Jinnah H.A.* Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease: moving beyond the gene. *J Biol Chem* 2012; 287: 5: 2997–3008. doi: 10.1074/jbc.M111.317701.
7. *Jinnah H.A., Jasper E.V., James C.H. et al.* Delineation of the motor disorder of Lesch–Nyhan disease. *Brain* 2006; 129: 5: 1201–1217.
8. *Torres R.J., Puig J.G., Ceballos-Picot I.* Clinical utility gene card for: Lesch–Nyhan syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1: 121. doi: 10.1038/ejhg.2010.109.
9. *Cochat P., Pichault V., Bacchetta J. et al.* Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 3: 415–424. doi: 10.1007/s00467-008-1085-6.
10. *Schneider S.* Marsden's Book of Movement Disorders. Oxford University Press. Online eBook, 2012; 1512.
11. *Rosenbloom F.M.* Biochemical Bases of Accelerated Purine Biosynthesis de Nova in Human Fibroblasts Lacking Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase. *J Biol Chem* 1968; 243: 1166–1173.
12. *Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D.* (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001; 2585–2625.
13. *Lloyd K.G., Hornykiewicz O., Davidson L. et al.* Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981; 305: 19: 1106–1111.
14. *Jankovic J., Caskey C.T., Stout J.T., Butler I.J.* Lesch Nyhan syndrome: a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Ann Neurol* 1988; 23: 466–469.
15. *Breese G.R., Criswell H.E., Duncan G.E., Mueller R.A.* A dopamine deficiency model of Lesch-Nyhan disease – the neonatal-6-OHDA-lesioned rat. *Brain Res Bull* 1990; 25: 477–484.
16. *García M.G., Puig J.G., Torres R.J.* Adenosine, dopamine and serotonin receptors imbalance in lymphocytes of Lesch-Nyhan patients. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 6: 1129–1135. doi: 10.1007/s10545-012-9470-5.
17. *Harris J.C., Lee R.R., Jinnah H.A. et al.* Craniocerebral magnetic resonance imaging measurement and findings in Lesch-Nyhan syndrome. *Arch Neurol* 1998; 55: 547–553.
18. *Ernst M., Zametkin A.J., Matochik J.A. et al.* Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 24: 1568–1572.
19. *Glick N.* Dramatic reduction in self-injury in Lesch-Nyhan disease following S-adenosylmethionine administration. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 687.
20. *Dolcetta D., Parmigiani P., Salmaso L. et al.* Quantitative Evaluation of the Clinical Effects of S-Adenosylmethionine on Mood and Behavior in Lesch-Nyhan Patients. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 2013; 32: 4: 174–188. doi: 10.1080/15257770.2013.774012.

Поступила 24.03.15