

Болезнь Лёша—Нихена: клинические проявления и варианты течения, анализ собственного опыта

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru
Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

Болезнь Лёша—Нихена — редкое наследственное рецессивное X-сцепленное заболевание, в основе которого лежат нарушения метаболизма пуринов вследствие развития дефицита фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), характеризующееся гиперурикемией и гиперурикозурией, патологией нервной системы и непреднамеренным самоповреждающим поведением [1, 2].

Первое упоминание необычного заболевания относится к середине XIII в. и принадлежит доминиканскому монаху J. Voragine, который в книге «Legenda aurea» описал ребенка с подагрой, почечной недостаточностью, неконтролируемыми движениями и самоповреждающим поведением [3]. В наше время, в 1959 г., W. Catel и J. Schmidt сообщили о клиническом синдроме, характеризовавшемся сочетанием гиперурикемии, гиперурикозурии и энцефалопатии, у ребенка 1 года 6 мес, назвав его «гиперурикемическая энцефалопатия». В 1964 г. студент-медик M. Lesch и его преподаватель педиатр W.L. Nyhan описали X-сцепленное заболевание у 2 братьев с гиперурикемией, подагрой и повреждением ЦНС, включающим моторную дисфункцию и самоповреждение [1].

Через 3 года J.E. Seegmiller и соавт. установили, что сцепленное с полом заболевание, проявляющееся низким интеллектом, неврологической симптоматикой, включающей клиническую картину церебрального паралича, задержку умственного развития, хореоатетоз, различные аномалии поведения, в том числе навязчивое агрессивное поведение и самоповреждение, связано с дефицитом фермента ГФРТ, участвующего в метаболизме пурина [2]. Определенная при этом гиперпродукция мочевой кислоты (МК) позволила предположить, что фермент вовлечен в нормальное регулирование биосинтеза пурина. Действительно, ГФРТ играет ключевую роль в пуриновом обмене, и при его дефиците резко снижается ресинтез гуанинмонофосфата (ГМФ), накапливаются гуанин, гипоксантин и ксантин, что приводит к гиперурикемии вследствие перепроизводства МК (рис. 1). Это открытие облегчило идентификацию подобных пациентов с менее серьезными формами болезни, в том числе описанных ранее. В этих случаях наличие гиперурикемии не сочетается с очевидными неврологическими или поведенческими нарушениями и ассоциируется с частичным дефицитом ГФРТ. Такая форма болезни носит название ГФРТ-ассоциированной подагры, или синдрома Келли—Сегмиллера.

Частота заболевания очень низкая и варьирует в разных популяциях, составляя 1:380 тыс. в Канаде и 1:235 тыс. в Испании [4, 5].

Приводим описание нескольких случаев болезни Лёша—Нихена, отличающихся значительной вариабельностью клинической симптоматики.

Большой Г., 23 лет, госпитализирован в НИИ ревматологии РАМН 21.05.2008 г. с жалобами на боль, припухлость суставов стоп, левого коленного сустава.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 3-й беременности, в первой ее половине у матери отмечался токсикоз, роды в срок. При рождении масса тела — 3500 г, рост — 51 см. Уже в первый год жизни отмечалось отставание в развитии (гипотония верхних и нижних конечностей, задержка моторного развития: стал ползать в год, ходить после полутора лет). Первые слова начал произносить ближе к полутора годам, обращала на себя внимание дизартрия (речь медленная, нечеткая, отдельные звуки произносил с трудом), занимался с логопедом. В детском возрасте сильно прикусывал губы. В 4-летнем возрасте поставлен диагноз детского церебрального паралича (ДЦП), наблюдался невропатологом, курсами принимал ноотропные препараты. Обучался в коррекционной школе, с программой справлялся, однако, поступив в профтехучилище по ремонту швейного оборудования, окончить его не смог. В 16 лет был признан инвалидом II группы.

В 2002 г. (в 17 лет) впервые возникли острые боли, припухлость левого голеностопного сустава, в течение недели указанные симптомы артрита полностью регрессировали. В течение 2002—2003 гг. — острые приступы артрита I плюснефаланговых, I межфаланговых суставов стоп. Уже через несколько месяцев после возникновения первого приступа артрита отмечено формирование подкожных узлов (тофусов) в области левой ушной раковины, мелких суставов кистей и стоп. В 2003 г. был осмотрен ревматологом, впервые выявлен повышенный сывороточный уровень МК и поставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут; при обострении — мелоксикам в суточной дозе 15 мг. С 2004 г. — приступы артрита не реже 1 раза в месяц, вовлечение коленных, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей. Сохранялся повышенный (538 мкмоль/л) сывороточный уровень МК, суточная доза аллопуринола увеличена до 200 мг. При самостоятельных попытках отмены аллопуринола — увеличение частоты и продолжительности приступов артрита. В крови определялась гиперхолестеринемия (6,9 ммоль/л). Тогда же (в 2003—2005 гг.) — несколько приступов эпилепсии, принимал карбамазепин, с 2006 г. эпилептических припадков не было. В 2005 г. в Клинико-диагностическом центре Тулы проведено генетическое обследование и диагностирован синдром Лёша—Нихена.



Рис. 1. Роль ГФРТ в метаболизме пуринов

на, характер мутации не описан. В 2007 г. при УЗИ обнаружены множественные мелкие конкременты в почках. С 2007 г. — хроническое течение артрита, прием мелоксикама неэффективен. В апреле 2008 г. уровень МК в сыворотке — 468 мкмоль/л, креатинина — 122 мкмоль/л.

При анализе наследственных факторов следует отметить наличие у отца больного артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, у двоюродного брата по материнской линии — олигодактилии. Генеалогический анамнез представлен на рис. 2.

Состояние при осмотре удовлетворительное. Больной некритичен, эмоционально лабилен, эйфоричен. Снижены память, внимание. Дизартрия. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричны. Походка паретическая. Телосложение правильное. Масса тела — 56 кг, рост — 170 см (рис. 3). Мелкие единичные подкожные узлы (тофусы) в области левой ушной раковины (рис. 4), I межфалангового сустава левой кисти. Пальпируемая припухлость левого голеностопного, I плюснефаланговых суставов.

Данные лабораторных исследований: уровень МК 468 мкмоль/л, холестерина 7,4 ммоль/л, креатинина 91,9 мкмоль/л. Экскреция МК 5,4 ммоль/сут, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 104 мл/мин.

УЗИ почек: вся чашечно-лоханочная система представляет собой участки локального отложения мелких конкрементов.

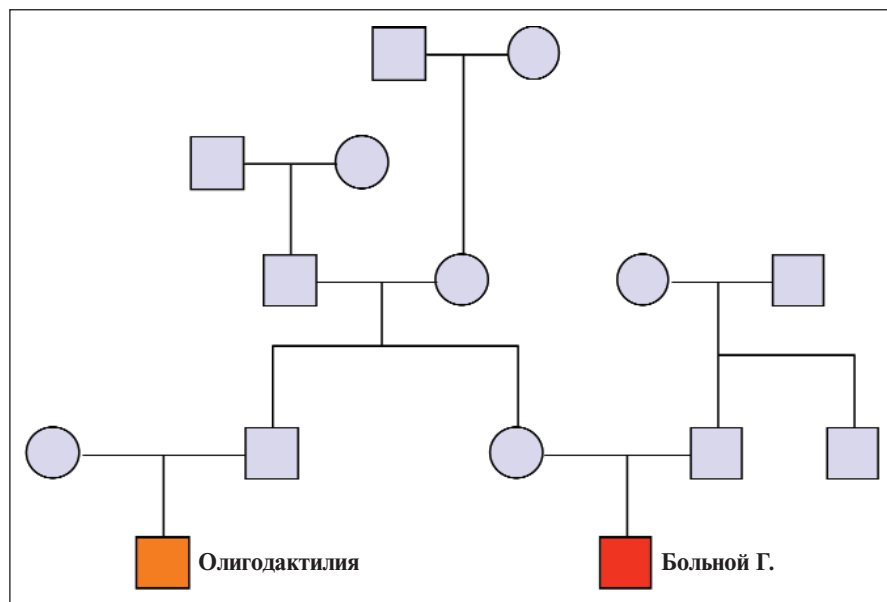


Рис. 2. Генеалогическое древо больного Г., 23 лет

Осмотр невролога: дизартрия, в ногах — повышение мышечного тонуса по спастическому типу, симптом Бабинского с обеих сторон положительный, стойкий симптом Россолимо слева положительный. Сухожильный рефлекс на руках живой, на ногах оживлен.

Поставлен диагноз: синдром Лёша—Нихена — подагра, хроническое течение, хронический артрит, тофусная форма, подагрическая нефропатия (нефролитиаз); энцефалопатия с умеренными когнитивными нарушениями, дизартрией, двусторонней пирамидной недостаточностью, легким

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е



Рис. 3. Больной Г.

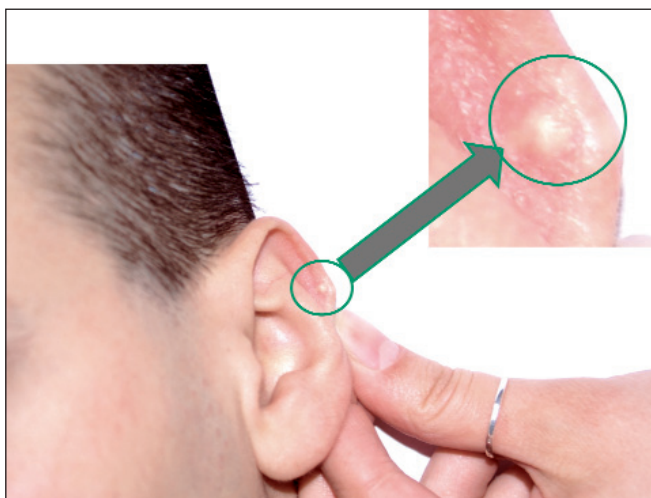


Рис. 4. Подкожный тофус в области левой ушной раковины у больного Г.

нижним спастическим парализмом; симптоматическая парциальная эпилепсия.

Доза аллопуринола была увеличена до 300 мг, затем до 400 мг/сут, назначены цитратные смеси, в течение 2008 г. сы-вороточный уровень МК сохранялся стабильным (369,8–397,8 мкмоль/л); во второй половине 2008 г. отмечено два приступа артрита I плюсефаланговых суставов, купированных приемом нимесулида по 200 мг/сут в течение недели.

В отличие от больного Г., у которого отмечались все основные проявления болезни Лёша—Нихена, а неврологическая симптоматика превалировала вплоть до подросткового возраста, часто клинические признаки дефицита ГФРТ могут ограничиваться гиперурикемией и связанными с ней нарушениями. Приводим описание ГФРТ-ассоциированной подагры у 2 родных братьев.

Больной С., 17 лет, 11.01.2010 г. был переведен из стационара МОНИКИ в НИИ ревматологии РАМН для уточнения диагноза и лечения. При поступлении — жалобы на боль, припухлость суставов кистей, наличие раны в области II пальца правой стопы.

Из анамнеза известно, что пациент рос и развивался нормально. В феврале 2009 г. внезапно возникли острые боли, припухлость II проксимального межфалангового сустава правой

кисти. Через несколько дней присоединился артрит II проксимального межфалангового сустава правой стопы, через несколько недель отмечены формирование подкожного узлового образования в области этого сустава, артриты II, III и IV пястно-фаланговых суставов левой кисти. В апреле 2009 г. консультирован в детском отделении НИИ ревматологии РАМН, заподозрен реактивный артрит, назначен диклофенак в дозе 50 мг/сут. При повторном осмотре через 2 нед отмечено уменьшение болей, припухлости в суставах, диклофенак отменен, рекомендовано динамическое наблюдение. Вплоть до ноября 2009 г. боль в суставах не беспокоила. В конце ноября — артриты ряда пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей, возобновил прием диклофенака, боль в суставах уменьшилась, однако вскоре появились боли в пояснице, госпитализирован в ЦКБ г. Луховицы, где выявлено повышение сывороточных уровней креатинина до 407 мкмоль/л и мочевины до 17,1 ммоль/л, впервые установлено повышение сывороточного уровня МК до 1883 мкмоль/л. При УЗИ почек — признаки острого нефрита. Через 5 дней был переведен в нефрологическое отделение Климовской ЦГБ с диагнозом острого гломерулонефрита, а на следующий день — в МОНИКИ. Сывороточный уровень креатинина при поступлении в МОНИКИ — 702 мкмоль/л, мочевины — 19,8 ммоль/л. Был проведен сеанс плазмафереза, после чего уровни креатинина и мочевины снизились до нормы (креатинин — 80 мкмоль/л, мочевина — 3,8 ммоль/л). Однако боль в суставах сохранялась, в связи с чем назначены мелоксикам по 7,5 мг/сут, затем нимесулид по 100 мг/сут без существенного эффекта. 25.12.2009 г. консультирован в НИИ ревматологии РАМН, где поставлен диагноз подагры и назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут. Рекомендована госпитализация в НИИ ревматологии. Состояние при поступлении удовлетворительное. Рост — 170 см, масса тела — 47 кг. Артриты голеностопных, проксимальных II и V межфаланговых суставов правой кисти, II и IV суставов левой кисти, I пястно-фалангового сустава справа. Над II дистальным межфаланговым суставом правой стопы — подкожный узел и раневая поверхность с истечением из нее сметанообразной густой белой массы — «вскрывшийся» тофус (рис. 5). Данные лабораторных исследований: уровень креатинина 74 мкмоль/л, мочевины 3,99 ммоль/л, МК 526 мкмоль/л. Экскреция МК с мочой 8,5 ммоль/сут. СКФ 84 мл/мин. При поляризационной микроскопии в содержимом тофуса выявлены кристаллы моноурата натрия. УЗИ почек — множественные микролиты. Консультирован неврологом, патологии со стороны нервной системы не выявлено. При амбулаторном обследовании в Медико-генетическом научном центре был проведен частичный анализ гена HPRT1, выявлены изменения в 6-м экзоне, приводящие к замене аминокислоты Leu145Ser. На этом основании диагностированы ГФРТ-ассоциированная подагра хронического течения, хронический артрит, тофусная форма; нефропатия (09.12.2009 г. — уратный криз с развитием острой почечной недостаточности).

В стационаре, а затем амбулаторно продолжен подбор дозы аллопуринола (к марту 2010 г. доза была постепенно увеличена до 400 мг/сут). С января по апрель 2010 г. из-за рецидивов артрита был вынужден принимать нимесулид по 200 мг/сут курсами по 1–2 нед; учитывая недостаточную его эффективность, назначены 3 внутримышечные инъекции бетаметазона в дозе 7 мг. К середине марта 2010 г. сывороточный уровень МК снизился до 381,3 мкмоль/л, отмечалось полное заживление раневой поверхности в области II пальца правой стопы.

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Клинические проявления гиперурикемии у старшего брата больного С. были менее яркими, однако и у него подагра дебютировала уже в юношеском возрасте. Приведем описание этого клинического случая.

Больной С., 20 лет, госпитализирован в НИИ ревматологии РАМН 11.01.2010 г. При поступлении — жалобы на боль в правом локтевом, правом коленном, голеностопных суставах, мелких суставах левой кисти.

Какие-либо отклонения в развитии в детском возрасте не выявлялись. В 2008 г., в 18 лет, впервые развился острый артрит левого голеностопного сустава, к врачам не обращался, самостоятельно принимал нимесулид по 200 мг/сут, через 2 нед проявления артрита полностью регрессировали. Спустя месяц, после приема алкоголя, развился острый артрит I плюснефалангового сустава правой стопы, который также купирован приемом нимесулида. В дальнейшем не реже 1 раза в месяц отмечались приступы моно- или олигоартритов голеностопных, коленных, пястно-фаланговых суставов, I плюснефалангового сустава правой стопы, правого локтевого сустава, купировавшиеся приемом нимесулида в течение нескольких дней. В августе 2009 г. заметил появление плотных подкожных узелков (тофусов) на сгибательной поверхности IV проксимального межфалангового сустава правой кисти, в декабре — в области правого коленного сустава, правого пяточного (ахиллова) сухожилия. С осени 2009 г. — хроническое течение артрита, нимесулид принимал нерегулярно.

Состояние при осмотре удовлетворительное. Рост — 170 см, масса тела — 61 кг. Припухлость и болезненность при пальпации правого локтевого, III правого пястно-фалангового, голеностопных суставов, I правого плюснефалангового сустава (рис. 6, а). Подкожные узлы (тофусы) на сгибательной поверхности IV проксимального межфалангового сустава правой кисти, в месте прикрепления ахиллова сухожилия справа, в проекции правого надколенника, правого локтевого сустава (рис. 6, б). В анализах крови: МК 583 мкмоль/л. Экскреция МК с мочой 9,2 ммоль/л. СКФ 98 мл/мин.

Анализ синовиальной жидкости: кристаллы моноурата натрия. УЗИ почек: в левой почке 2 конкремента диаметром 3,4 и 3,7 мм. Пирамидки эхопозитивны из-за большого количества в них микролитов, около 6—8 мм; в чашечно-лоханочной системе — микролиты. Осмотр невролога: здоров. Консультирован кардиологом, поставлен диагноз гипертонической болезни, назначен лосартан 25 мг/сут. Приемом нимесулида (200 мг/сут в течение 2 нед) и введением бетаметазона 7 мг в полость правого локтевого сустава артрит был купирован. В стационаре начат, а на амбулаторном этапе продолжен подбор дозы алопуринола;



Рис. 5. «Вскрывшийся» тофус в области II дистального межфалангового сустава у больного С., 17 лет

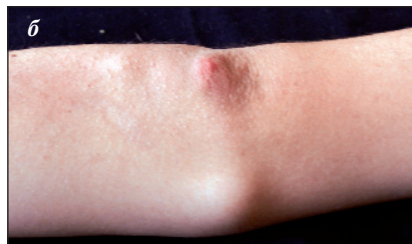


Рис. 6. Артрит I плюснефалангового сустава правой стопы (а) и правого локтевого сустава, тофус в области сустава (б) у больного С., 20 лет (старший брат)

после достижения суточной дозы препарата 300 мг — стойкая нормоурикемия (11.03.2010 г. — 320,2 мкмоль/л), рост тофусов прекратился, приступов артрита с февраля 2010 г. не отмечалось.

В настоящее время известно, что развитие детерминированного Х-сцепленным наследованием дефицита ГФРТ обусловлено различными мутациями гена, расположенного в Хq26-q27. Несмотря на редкость этих мутаций, изучению синдрома Лёша—Нихена посвящено большое число исследований. Во-первых, для объяснения широкого спектра неврологических расстройств, отклонений в поведении у больных с синдромом Лёша—Нихена требуется серьезное изучение взаимосвязи генотипических нарушений и их фенотипических проявлений [6]. Действительно, представляют интерес механизмы влияния дефекта всего одного гена на возможность развития целого спектра неврологических и сложных поведенческих расстройств. Во-вторых, так как ГФРТ-ген был одним из первых, повреждение которого было доказанной причиной болезни, синдром Лёша—Нихена служил моделью для развития фундаментальных понятий и методов генной терапии [7—9]. Внедрение простых методов идентификации и выделения единичных клеток с ГФРТ и без ГФРТ привело к появлению единого метода обнаружения редких случаев проявлений генетических дефектов [10—12]. Это способствовало тому, что локус, в котором находится ГФРТ, стал фаворитом в изучении Х-сцепленного наследования, соматических клеточных мутаций и клеточной гибридизации [12—16].

В настоящее время описано более 300 мутаций, определяющих широкий спектр клинических проявлений заболевания: от изолированной гиперурикемии и связанной с ней патологии (подагра, нефролитиаз и т. д.) до гиперурикемии в сочетании с тяжелой патологией ЦНС [17—20]. Очевидно, что дефицит ГФРТ коррелирует с выраженностью клинических проявлений, однако четкой взаимосвязи между точной локализацией и характером мутаций и особенностями клинической картины пока не установлено. Это можно объяснить редкостью заболевания и относительно малым числом наблюдений. Так, один из последних обзоров обобщает клинический опыт, полученный на основе анализа 78 статей, описывающих всего 127 случаев болезни Лёша—Нихена [21].

Условно выделяют несколько клинических вариантов болезни Лёша—Нихена в зависимости от остаточной активности ГФРТ, фокусирующие внимание на изменениях в моторике; либо наличие «классического» варианта заболевания сравнивают с его формами, при которых выявляется изолированное наличие или неврологических нарушений, или изменений, свя-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

*Клинические проявления дефицита ГФРТ
в зависимости от остаточной активности фермента*

Остаточная активность ГФРТ	Основные клинические проявления
<1,5%	Различные неврологические расстройства, включающие серьезные нарушения моторики, умственную отсталость, снижение когнитивных функций, нарушения поведения, склонность к самоповреждению. Гиперпродукция МК и связанные с гиперурикемией и гиперурикозурией заболевания
1,5—8%	Неврологические нарушения, проявляющиеся разной степени выраженности экстрапирамидной и пирамидной моторной дисфункцией. Гиперпродукция МК и связанные с гиперурикемией и гиперурикозурией заболевания
>8%	Гиперпродукция МК, ассоциирующаяся с нефролитиазом, подагрой, хронической почечной недостаточностью. Неврологические нарушения могут не выявляться

занных с гиперпродукцией МК [21—23]. «Полный спектр» симптомов, как правило, развивается при остаточной активности фермента <1,5%, когда, помимо сочетания нарушений пуринового обмена, обнаруживаются выраженные неврологические изменения. При остаточной активности фермента от 1,5 до 8% неврологическая симптоматика не столь тяжелая, а при активности ГФРТ >8% преобладают нарушения, связанные с гиперпродукцией МК (см. таблицу) [23].

В наших клинических наблюдениях наиболее тяжелая форма болезни Лёша—Нихена, проявляющаяся тяжелой патологией нервной системы, была у больного Г. В таких случаях заболевание дебютирует, как правило, в возрасте 3—12 мес, характеризуется задержкой развития моторной функции, преимущественно гипотонией или несвоевременным формированием навыков моторики, хотя при рождении каких-либо отклонений не отмечается. Первые признаки патологии могут проявляться также произвольными движениями или повышенным мышечным тонусом. В течение первых 2 лет жизни неврологические проявления прогрессируют и типичны для болезни пирамидные и экстрапирамидные расстройства могут приводить даже к полной потере моторных навыков. Течение болезни сильно напоминает последовательное развитие симптоматики при ДЦП, и этот диагноз часто предшествует правильному, а распознать болезнь Лёша—Нихена удается только после появления гиперурикемии или ее клинических проявлений либо сапоповреждающего поведения [24, 25]. Данные анамнеза у больного Г. полностью соответствуют описанным выше признакам: вплоть до подросткового возраста, когда стало очевидным сочетание неврологических симптомов с ассоциированными с гиперурикемией заболеваниями, пациент наблюдался у невролога с диагнозом ДЦП. А проявившиеся в детском возрасте эпизоды сапоповреждающего поведения, возможно, не были должным образом оценены, так как не нанесли существенного вреда здоровью ребенка, были редкими и со временем исчезли. Следует отметить, что возможно полное регрессирование даже серьезных случаев сапоповреждающего поведения [25]. Более чем в 3/4 случаев, как и у описанного нами больного, уже в раннем детском возрасте имеют место явления дизартрии разной степени выраженности [21, 23].

К сожалению, патофизиологические механизмы развития поражения ЦНС при болезни Лёша—Нихена не ясны. Так, несмотря на широкий спектр проблем, связанных с гиперпродукцией МК, причинно-следственная связь между ними и неврологическими и поведенческими проявлениями не установлена, и терапия аллопуринолом, проводимая с момента рождения, не влияет на поражение ЦНС [23]. Имеют-

ся данные о существенных отклонениях передачи допамина нейронами базальных ганглиев, которые могут приводить к экстрапирамидной патологии и быть причиной поведенческих аномалий. Это может происходить из-за высокой экспрессии аномальных рецепторов к аденозину и допамину в клетках, испытывающих дефицит ГФРТ [26]. В опытах на новорожденных крысах установлено, что дефицит допамина, вызванный действием 6-гидроксидопамина, разрушающим катехоламинсодержащие нейроны, ассоциировался с сапоповреждающим поведением у животных [27]. Тем не менее точный механизм, который объяснил бы влияние дефицита ГФРТ на функцию базальных ганглиев и нарушения в нейротрансмиссии допамина и аденозина, остается неизвестным.

Намного реже исходно преобладают нарушения, обусловленные гиперпродукцией МК, например обнаружение «желтого песка» в подгузниках из-за наличия в моче большого количества кристаллов моноурата натрия и микроили макрогематурии, возможно начало заболевания и с развития острой почечной недостаточности вследствие нефролитиаза или ацидоза с неукротимой рвотой [25, 28—31].

Напротив, у больных с частичным дефицитом ГФРТ преобладают клинические проявления, непосредственно связанные с гиперпродукцией МК [21], что в полной мере отражено в истории болезни братьев С. Еще недавно предполагалось, что корреляции между тяжестью неврологической симптоматики и проявлениями заболевания, связанными с гиперурикемией, при болезни Лёша—Нихена нет и гиперпродукция МК в равной степени характерна для всех вариантов заболевания [22, 23]. Однако данные анализа 474 случаев болезни Лёша—Нихена показали, что при «классическом» ее варианте и в случае наличия только патологии нервной системы показатели экскреции МК с мочой выше, чем таковые у больных с ГФРТ-ассоциированной гиперурикемией при сопоставимом сывороточном уровне МК [21].

В описанных нами случаях клинические проявления гиперурикемии как у больного Г., так и у братьев С. характеризовались тяжелым течением подагры: хроническое течение артрита, быстрое формирование подкожных тофусов. Образование тофусов уже вскоре после первых приступов подагрического артрита — частое явление при болезни Лёша—Нихена, но своевременное назначение аллопуринола сдерживает их возникновение [23].

У всех обследованных нами больных выявлялся нефролитиаз. Но наиболее тяжелые проявления гиперэкскреции МК и острая почечная недостаточность (потенциально жизнеугрожающая) были у больного С. (младший брат). Подобных ситуаций при ГФРТ-ассоциированной гиперу-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

рикемии, как правило, удается избежать благодаря своевременному назначению и адекватной терапии аллопуринолом [32]. Однако развитие нефролитиаза при болезни Лёша—Нихена остается существенной проблемой даже в случаях хорошего контроля урикемии с помощью адекватных доз аллопуринола [33—35].

Продолжительность жизни при «классическом» варианте болезни, как правило, ограничена 2—3 десятилетиями. Наиболее частой причиной смерти является пневмония, как предполагается, связанная с аспирацией, однако есть сообщения о внезапной смерти таких больных, при этом причину смерти не всегда удается выяснить даже после проведения патологоанатомического исследования [25, 36].

Предполагается, что причиной гибели в этих случаях служит поражение нервной системы [36].

Лечение болезни симптоматическое. Так, с целью уменьшения выраженности неврологической симптоматики наиболее часто используют бензодиазепины, но, к сожалению, любая медикаментозная терапия при болезни Лёша—Нихена не может существенно повлиять на неврологическую симптоматику [23]. Не всегда эффективна и коррекция нарушений, связанных с гиперпродукцией МК. Однако несомненные успехи медицинской генетики позволяют надеяться на решение проблемы наследственных заболеваний, в том числе болезни Лёша—Нихена. Возможно, уже в ближайшем будущем об этом интересном заболевании останутся лишь воспоминания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Lesch M., Nyhan W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964;36:561—70.
2. Seegmiller J.E., Rosenbloom F.M., Kelley W.N. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967;155:1682—4.
3. Beck C.T. Jacobus de Voragine (1230—1298): first to describe a Lesch-Nyhan syndrome? *Eur J Pediatr Surg* 1992;2(6):355—6.
4. Crawhall J.C., Henderson J.F., Kelley W.N. Diagnosis and treatment of the Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Res* 1972, 6:504—13.
5. Torres R.J., Puig J.G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:48.
6. Nyhan W.L. Behavioral phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society for Pediatric Research. *Pediatr Res* 1972;6(1):1—9.
7. Friedman T., Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972; 175:949—55.
8. Jinan H.A., Friedman T. Gene therapy and the brain. *Br Med Bull* 1995;51:138—48.
9. Lowenstein P.R., Southgate T.D., Smith-Arica J.R. et al. Gene therapy for inherited neurological disorders: towards therapeutic intervention in the Lesch-Nyhan syndrome. *Prog Brain Res* 1998;117:485—501.
10. De Mars R., Sarto G., Felix J.S. et al. Lesch-Nyhan mutation: prenatal detection with amniotic fluid cells. *Science* 1969;164:1303—5.
11. Bernan P.H., Balis M.E., Dancis J. A method for the prenatal diagnosis of the Lesch-Nyhan syndrome using fresh amniotic cells. *Trans Am Neurol Assoc* 1969;94:222—4.
12. Szybalski W. Use of the HPRT gene and the HAT selection technique in DNA-mediated transformation of mammalian cells: first steps toward developing hybridoma techniques and gene therapy. *Bioessays* 1992;14(7):495—500.
13. Melton D.W. HPRT gene organization and expression. *Oxf Surv Euk Genes* 1987;4:35—76.
14. Stout J.T., Caskey C.T. HPRT: Gene structure, expression, and mutation. *Ann Rev Genet* 1985;19:127—48.
15. Davidson B.L., Brown J.E., Weber C.H. et al. Synthesis of normal and variant human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in *Escherichia coli*. *Gene* 1993;123(2):271—5.
16. Cariello N.F., Skopek T.R. In vivo mutation at the human HPRT locus. *Trends Genet* 1993;9(9):322—6.
17. Nyhan W.L. The recognition of Lesch-Nyhan syndrome as an inborn error of purine metabolism. *J Inher Metab Dis* 1997;20(2):171—8.
18. Jinnah H.A., De Gregorio L., Harris J.C. et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000;463(3):309—26.
19. Duan J., Nilsson L., Lambert B. Structural and functional analysis of mutations at the human hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT1) locus. *Hum Mutat* 2004 Jun;23(6):599—611.
20. Yamada Y., Nomura N., Yamada K. et al. Molecular analysis of HPRT deficiencies: an update of the spectrum of Asian mutations with novel mutations. *Mol Genet Metab* 2007;90(1):70—6.
21. Jinnah H.A., Ceballos-Picot I., Torres R.J. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010;133:671—89.
22. Puig J.G., Torres R.J., Mateos F.A. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(2):102—12.
23. Jinnah H.A., Friedman T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001;2537—70.
24. Christie R., Bay C., Kaufman I.A. et al. Lesch-Nyhan disease: Clinical experience with nineteen patients. *Devel Med Child Neurol* 1982;24:293—306.
25. Muzino T. Long-term follow-up of ten patients with Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropediatrics* 1986;17:158—61.
26. Garcia M.G., Puig J.G., Torres R.J. Abnormal adenosine and dopamine receptor expression in lymphocytes of Lesch-Nyhan patients. *Brain Behav Immun* 2009;23(8):1125—31.
27. Breese G.R., Criswell H.E., Duncan G.E. et al. A dopamine deficiency model of Lesch-Nyhan disease — the neonatal-6-OHDA-lesioned rat. *Brain Res Bull* 1990;25:477—84.
28. Christie R., Bay C., Kaufman I.A. et al. Lesch-Nyhan disease: Clinical experience with nineteen patients. *Devel Med Child Neurol* 1982;24:293—306.
29. Ceccarelli M., Ciompi M.L., Pasero G. Acute renal failure during adenine therapy in Lesch-Nyhan syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1974;41:671—5.
30. Ludman C.N., Dicks-Mireaux C., Saunders A.J. Renal ultrasonographic appearances at presentation in an infant with Lesch-Nyhan syndrome. *Br J Radiol* 1992;65:724—5.
31. Jenkins E.A., Hallett R.J., Hull R.G. Lesch-Nyhan syndrome presenting with renal insufficiency in infancy and transient neonatal hypothyroidism. *Br J Rheumatol* 1994;33:392—6.
32. Torres R.J., Prior C., Puig J.G. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism* 2007;56:1179—86.
33. Brock W.A., Golden J., Kaplan G.W. Xanthine calculi in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Urol* 1983;130:157—9.
34. Kranen S., Keough D., Gordon R.B. et al. Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J Urol* 1985;133:658—9.
35. Morino M., Shiigai N., Kusuyama H. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy and xanthine calculi in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Radiol* 1992;22:304.
36. Watts R.W.E., Spellacy E., Gibbs D.A. et al. Clinical, post-mortem, biochemical and therapeutic observation on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *QJM* 1982;24:43—78.