

ХПН исследуемые показатели агрегации существенно не отличались от таковых у лиц группы контроля, что может свидетельствовать об отсутствии изменений качественного состава рецепторов тромбоцитов.

Для изучения характера изменения гликозилирования мембран тромбоцитов исследовали эффекты лектинов растительного происхождения, взаимодей-

ствующих с конкретными углеводными остатками.

Показатели WGA-индуцированной агрегации тромбоцитов представлены в табл. 3. Отличия степени, скорости и времени агрегации тромбоцитов у больных исследуемых групп по сравнению с показателями лиц контрольной группы оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). При этом степень, скорость, время агрегации тромбоцитов не зависят от активности нефрита, т. е. эти показатели до и после лечения оставались в пределах нормы.

Наиболее вероятно, что WGA одинаково связывается с рецепторами поверхности тромбоцитов как у больных хроническим гломерулонефритом в стадии обострения или ремиссии, так и у здоровых лиц. Учитывая специфическое связывание WGA с N-ацетил-D-глюкозаминном и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой [10], можно предположить отсутствие изменений этих углеводных остатков на мембране тромбоцита у больных с ГН.

В табл. 4 представлены данные о индуцированной Con A агрегации тромбоцитов. У больных ГН отмечено снижение степени и скорости ($p < 0,001$) агрегации тромбоцитов в период обострения заболевания независимо от функции почек у всех обследованных больных. Однако на фоне лечения выявлено повышение степени ($p < 0,01$) и нормализация скорости агрегации тромбоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с исходными показателями в группе пациентов без ХПН. Учитывая, что Con A связывается с содержащими маннозу разветвленными N-гликанами [10], а ГП IIIa содержат в основном маннозные остатки, можно предположить значительное снижение содержания маннозоспецифичных углеводных остатков как на поверхности мембран тромбоцитов в целом, так и в составе ГП IIIa либо их блокирование какими-либо соединениями.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с коротким анамнезом заболевания (до 6 мес.) и хорошим эффектом от проводимой терапии (в нашем исследовании таких больных было 6) степень и скорость агрегации тромбоцитов при индукции Con A повышаются значительно быстрее, чем у пациентов с длительным и часто рецидивирующим течением ГН. У единичных больных с непрерывно-рецидивирующим течением ГН показатели агрегации остаются исходно сниженными, несмотря на клинико-лабораторную ремиссию заболевания.

Показатели агрегации тромбоцитов у больных с ГН в период высокой активности нефрита, независимо от функции почек, не отличались при добавлении всех четырех индукторов агрегации.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об изменении структуры рецепторного аппарата тромбоцитов, в частности характера гликозилирования рецепторов мембран тромбоцитов у больных ГН. Установлено значительное снижение содержания маннозоспецифичных углеводных остатков в период высокой активности нефрита независимо от функции почек. Об этом свидетельствует снижение скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов при добавлении Con A. Количество маннозоспецифичных углеводных

Таблица 3

Показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной WGA, у больных хроническим гломерулонефритом (M ± m)

Показатель	ГН, ХПН 0 (n = 19)		ГН, ХПН I (n = 11)	Контр- роль (n = 40)
	Об обостре- ние (n = 13)	Ремиссия (n = 6)	Об обостре- ние (n = 11)	
Максимальная степень агрегации, %	17,4 ± 8,6	13,2 ± 4,2	13,8 ± 4,2	12,1 ± 1,7
Время достижения максимальной степени агрегации, с	294,7 ± 4,2	294 ± 5,1	290 ± 5,6	282 ± 10,1
Максимальная скорость агрегации, усл. ед.	9,2 ± 2,9	10,8 ± 1,7	10,4 ± 1,7	11,6 ± 0,9
Время достижения максимальной скорости агрегации, с	54,5 ± 9,8	46 ± 2,8	43,3 ± 1,6	45 ± 3,2

Примечание. Достоверно значимых различий не было.

Таблица 4

Показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной Con A, у больных хроническим гломерулонефритом (M ± m)

Показатель	ГН, ХПН 0 (n = 19)		ГН, ХПН I (n = 11)	Контр- роль (n = 40)
	Об обостре- ние (n = 13)	Ремиссия (n = 6)	Об обостре- ние (n = 9)	
Максимальная степень агрегации, %	0,7 ± 0,3 ^c	4,1 ± 1,06 ^{c**}	0,4 ± 0,09 ^c	9,1 ± 0,07
Время достижения максимальной степени агрегации, с	42,5 ± 10,4	44,3 ± 5,4	32,8 ± 1,4	50,2 ± 9,8
Максимальная скорость агрегации, усл. ед.	0,5 ± 0,3 ^c	2,9 ± 0,6 ^{c**}	0,5 ± 0,1 ^c	2,44 ± 0,07
Время достижения максимальной скорости агрегации, с	30,5 ± 2,4 ^а	28,8 ± 2,4 ^а	28,6 ± 4,0 ^а	91,8 ± 26,64

Примечание. Достоверность различий до и после лечения: ** $p < 0,01$.

Достоверность различий между группами больных и здоровых лиц: ^а - $p < 0,05$; ^с - $p < 0,001$.

остатков восстанавливается при достижении ремиссии у больных без ХПН, на что указывает повышение степени и скорости агрегации тромбоцитов практически в 10 раз от исходного уровня ($p < 0,001$).

Определение степени и скорости агрегации тромбоцитов, индуцированной Con A, может служить маркером активности ГН.

Литература

1. Бызова Т.В., Власик Т.Н., Мазуров А.В. Ингибирование агрегации тромбоцитов моноклональными антителами к комплексу гликопротеинов IIb–IIIa. *Бюл. экспер. биол.* 1994; 10: 402–405.
2. Габбасов З.А., Гаврилов И.Ю., Филатова Л.В. и др. Физиология и патология гемостаза. Полтава: 1991: 70.
3. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия: некоторые вопросы патогенеза и лечения. *Кардиология* 1989; 29; 10: 26–30.
4. Гринштейн Ю.И. Васкулиты. Красноярск: Платина, 2001: 23–45.
5. Зеленукина Н.Ю. Особенности сосудисто-тромбоцитарного

гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с различными стадиями хронической почечной недостаточности. Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов: 2002.

6. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989: 320.

7. Лахтин В.М. Лектины в исследовании углеводной части гликопротеинов и других природных гликоконъюгатов. *Биохимия* 1995; 60; 2: 187–217.

8. Луцки А.Д., Детюк Е.С., Луцки М.Д. Лектины в гистохимии. Львов: Вища школа, 1989: 3–128.

9. Тареева И.Е. Нефрология. М.: Медицина, 2000: 137–142.

10. Хамутовский О.А., Луцки М.Д., Передерей О.Ф. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран. Киев: Наук. думка, 1986: 168.

11. Collier B.S. Platelet Immunobiology: Molecular and Clinical Aspects. Philadelphia: 1989: 166–189.

12. Fitzgerald LA, Phillips D.R. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. In: Colman et al, eds. Philadelphia: 1987: 572–593.

13. George J.N. et al. Platelet Membrane Glycoproteins. New York, London: 1985: 112.

14. Patscheke H. Shape and functional properties of human platelets washed with acid citrate. *Haemostasis* 1981; 10; 1: 14–27.

Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдромов Дениса-Драша и Фрайзера

О.В. Шатохина, М.С. Игнатова, И.М. Османов, М.Е. Карманов, В.В. Невструева, А.К. Берешева, Е.В. Васильев, Е.В. Мелехина, Е.В. Фокеева, О.Ю. Турпитко, О.В. Катышева

Российский государственный медицинский университет, Московский НИИП и ДХ МЗ РФ, Республиканская детская клиническая больница, Медико-генетический научный центр РАМН, г. Москва

Clinical polymorphism and genetic characteristic of Denys-Drash and Frasier syndromes

O.V. Shatokhina, M.S. Ignatova, I.M. Osmanov, M.E. Karmanov, V.V. Nevstrueva, A.K. Beresheva, E.V. Vasil'ev, E.V. Melekhina, E.V. Fokeeva, O.J. Turpitko, O.V. Katysheva

Ключевые слова: нефротический синдром; гормонорезистентный мужской псевдогермафродитизм; дисгенезия гонад; 11-я хромосома; WT1; 46,XY; синдром Дениса-Драша; синдром Фрайзера.

Синдромы Дениса-Драша и Фрайзера характеризует ранний дебют нефротического синдрома у детей с мужским псевдогермафродитизмом и мутацией в гене WT1 (ген опухоли Вильмса). У половины больных при синдроме Дениса-Драша имеет место опухоль Вильмса. Все пациенты приходят к хронической почечной недостаточности. В терапии нефротического синдрома следует избегать стероидной и цитостатической терапии. В статье представлен полиморфизм клинической картины и генетическая характеристика синдромов Дениса-Драша и Фрайзера, предложены критерии диагностики и оптимальной тактики лечения.

The Denys-Drash and Frasier syndrome are primary genetic diseases with an early debut of the nephrotic syndrome in children with male pseudohermaphroditism and a mutation in gene WT1 (a gene of Wilms'tumour). A half of patients with the Denys-Drash syndrome has a Wilms tumour. All patients develop chronic renal failure. The therapy of nephrotic syndrome should eliminate steroid and cytostatic therapy. Polymorphism of clinical features and the

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ
Телефон: 488-51-13 (р.). Игнатова Мария Сергеевна
E-mail: nephrolog@pedklim.ru

genetic characteristic of the Denys-Drash and Frasier syndromes is presented, criteria of diagnostics and optimal tactic of treatment are offered.

Развитие современной науки, открытия в области генетики высвечивают все новые грани в проблеме нефротического синдрома (НС) у детей. Постоянное увеличение в популяции наследственной патологии почек, в том числе проявляющейся гормонорезистентным нефротическим синдромом (ГРНС), делает необходимым своевременное выявление генетически детерминированных заболеваний органов мочеполовой системы [1]. Ранняя диагностика генетически детерминированного НС дает возможность улучшить качество и длительность жизни больных с ГРНС.

Установлено, что при развитии у ребенка генетически детерминированного НС в ткани почек преобладают склеротические процессы. Наиболее часто в нефробиоптатах при этих заболеваниях выявляются диффузный мезангиальный склероз и фокально-сегментарный гломерулосклероз [11, 12, 22]. Сочетание указанных морфологических вариантов поражения почек с дисгенезией гонад, опухолью Вильмса и ранним дебютом ГРНС свидетельствует о наличии у ребенка синдрома Дениса-Драша или синдрома Фрайзера.

Впервые объединение в патологоанатомический синдром мужского псевдогермафродитизма, опухоли Вильмса и НС было предложено в 1967 году группой французских ученых во главе с P. Denys [8]. В своем наблюдении они описали ребенка с мужским псевдогермафродитизмом при кариотипе 46,XX/XY, опухолью Вильмса и паренхиматозной нефропатией,

проявившейся НС в возрасте 13 месяцев. Одна почка была удалена хирургически одновременно с опухолью Вильмса. Обнаружение в паренхиме почки серьезных поражений почти всех гломерул позволило исключить диагноз гломерулонефрита. Половые органы характеризовались гермафродитным строением. Внутренние половые органы включали нормально сформированные влагалище и матку. Остальные внутренние половые органы были сформированы неправильно: измененные маточные трубы и незрелая ткань яичка. Заболевание прогрессировало до развития хронической почечной недостаточности (ХПН) со смертельным исходом в возрасте 15 месяцев.

P. Denys et al. (1967), проанализировав более ранние сообщения других ученых (Overzier C., 1964; Bain A.D., 1965; Frasier S.D., 1964; Zunin C., 1964) и свой опыт, пришли к заключению о генетической природе заболевания и предложили рассматривать совокупность дисгенезии гонад, опухоли Вильмса и нефропатии, проявляющейся НС как единый синдром, названный впоследствии как синдром Дениса-Драша [3, 10, 20].

Выделенный в отдельную нозологию синдром Фрайзера подразумевал под собой схожий симптомокомплекс, но без развития опухоли Вильмса. Первое описание этого синдрома сделано S.D. Frasier et al. в 1964 году [10]. При этом описан случай гонадобластомы у монозиготных близнецов женского социального пола с кариотипом 46,XY в сочетании с нефротическим синдромом (рис. 1). При осмотре каких-либо отклонений от женского пола найдено не было. У первого ребенка из двух в возрасте 6 лет при обследовании по поводу болей в животе была обнаружена и удалена гонадобластома. Половые железы были представлены стрек-гонадами. У ребенка имел место симптомокомплекс НС, обусловленный мембранозной нефропатией с фокальным фиброзом. Через 18 месяцев ребенок умер от терминальной стадии ХПН. У второго ребенка из двойни также наблюдался НС с аналогичными морфологическими изменениями почек и рудиментарными гонадами. Следует отметить, что у обоих описанных детей НС был резистентным к стероидной терапии.

В настоящее время известно, что развитие синдромов Дениса-Драша и Фрайзера детерминировано мутацией в разных участках гена WT1, расположенного на 11p13. Ген WT1 кодирует белок-регулятор транскрипции и супрессор опухоли Вильмса. Изначально WT1 изучался в связи с сочетанием опухоли Вильмса со сложным фенотипом, известным как WARG-синдром (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии и умственная отсталость) [9]. Предполагалось, что ген-супрессор опухоли находится в этом регионе и с его мутацией связан туморогенез [14]. Однако теперь ясно, что WT1 имеет множество различных функций и его роль более многогранна, чем просто «подавление опухоли». Молекулярно-генетические исследования синдромов Дениса-Драша и Фрайзера способствуют пониманию роли WT1 в развитии мочеполовой системы человека. Исследования показали, что WT1 выражен лишь в определенном наборе тканей в период эмбриогенеза человека, а именно – в клетках-предшественниках

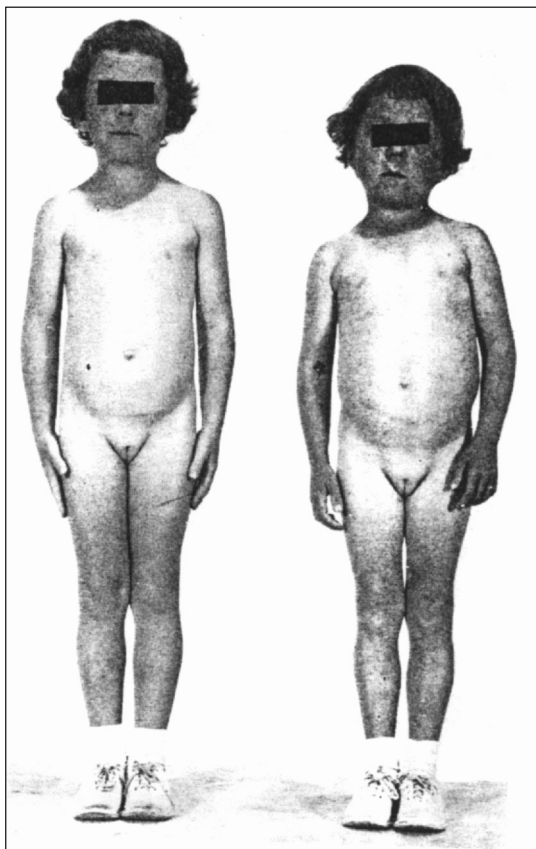


Рис. 1. Гомозиготные близнецы с нефротическим синдромом и мужским псевдогермафродитизмом

гломерул эмбриональной почки, стромальных клетках гонад, селезенки, мезотелиальной выстилки сердца, плевры и брюшной полости [2, 21]. В развивающейся почке самый высокий уровень экспрессии гена WT1 отмечается в конденсированной мезенхиме, тогда как в зрелом нефроне экспрессия ограничена подоцитами, поддерживающими целостность фильтрационного гломерулярного барьера. Что касается роли WT1 в формировании пола, то она была подтверждена в экспериментах на мышах, где гомозиготная инактивация WT1 приводила к нарушениям формирования почек и гонад [16]. До настоящего времени WT1 остается основным геном, с которым связывают формирование патологии пола и почек. WT1 содержит 10 экзонов и кодирует ядерный белок, который связывает ДНК и, как предполагают, функционирует как регулятор транскрипции, четырьмя цинковыми «пальцами» [13, 17].

Синдромы Дениса-Драша и Фрайзера имеют четкое генетическое обоснование, так как более 96% диагнозов синдрома Дениса-Драша и все случаи синдрома Фрайзера подтверждаются на молекулярном уровне и обусловлены конституциональными гетерозиготными мутациями гена WT1 [15].

Широкое разнообразие конституциональных мутаций обнаружено при синдроме Дениса-Драша (табл. 1). Попытки провести корреляции генотип–фенотип не привели к успеху даже при помощи компьютерных программ [13]. Нефротический синдром при синдроме Дениса-Драша морфологически представлен диффузным мезангиальным склерозом, дебютирует при рождении или в течение первых лет жизни с неизбежным прогрессированием и последующим развитием ХПН. Присутствие нефропатии определяет особенность синдрома, который может существовать в виде полной формы, состоящей из всех трех компонентов триады, или неполной формы, где нефротический синдром сочетается с опухолью Вильмса или патологией формирования пола [4, 14, 19]. У большинства пациентов, но не у всех, развивается опухоль Вильмса в среднем к 18 месяцам. Из них 20% пациентов имеют двустороннее поражение. Напротив, средний возраст возникновения спорадической опухоли Вильмса – 44 месяца, а двустороннее ее развитие лишь в 8% случаев [6, 7, 18]. Гистологические различия при спорадической опухоли Вильмса и опухоли Вильмса при синдроме Дениса-Драша не установлены [5]. При синдроме Дениса-Драша выявлено широкое разнообразие половых нарушений: большинство пациентов с кариотипом 46,XX выглядят внешне нормальными, но могут иметь стрек-гонады, а

пациенты с кариотипом 46,XY имеют неоднозначные гонады или мужской псевдогермафродитизм.

Синдром Фрайзера во многом является схожим с синдромом Дениса-Драша, но с некоторыми важными клиническими различиями [10]. В частности, нефропатия, клинически проявляющаяся также НС, имеет тенденцию к более поздней манифестации и вызвана фокально-сегментарным гломерулосклерозом (табл. 1). При этом также развивается ХПН, но в более поздние сроки, чем при синдроме Дениса-Драша. Предрасположенность этих пациентов к развитию опухоли Вильмса не доказана. Однако при синдроме Фрайзера гонадобластома, возникающая в дисгенетичных гонадах, развивается гораздо чаще, чем при синдроме Дениса-Драша. При этом преобладают доброкачественные опухоли, реже злокачественные – обычно это герминома. Кроме того, пациенты с синдромом Фрайзера и кариотипом 46,XX имеют часто нормальное строение наружных и внутренних половых органов, а с кариотипом 46,XY – различные отклонения в формировании пола.

Клинико-генетическая схожесть синдромов Дениса-Драша и Фрайзера продолжает оставаться предметом научных дебатов относительно того, являются ли эти два состояния разновидностями одного заболевания или это различные синдромы, вызванные мутациями одного и того же гена [15].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-генетических характеристик синдромов Дениса-Драша и Фрайзера.

Материал и методы исследования

Нами обследовано 6 детей в возрасте от 2 до 14 лет с первоначальным диагнозом: гломерулонефрит, гормонорезистентный нефротический синдром. После шестинедельного курса преднизолона в дозе 2 мг/кг была установлена гормонорезистентность. Помимо общепринятых клинико-лабораторных методов обследования, проводился тщательный генеалогический анализ родословных больных, а двум больным проведена чрескожная биопсия почки. При исследовании нефробиоптатов использовали гистологический, иммуногистохимический и электронно-микроскопический методы. Двое детей обследованы методом SSCP-анализа и прямым секвенированием 8-го, 9-го экзонов и 9-го интрона гена WT1. Всем детям проведена молекулярно-цитогенетическая диагностика.

Результаты исследования и обсуждение

В результате обследования у четверых из шести детей диагностирован синдром Дениса-Драша, а двоим был поставлен диагноз синдрома Фрайзера (табл. 2).

У одной девочки (№ 6) с синдромом Дениса-Драша и опухолью Вильмса с кариотипом 46,XX нарушений формирования пола до пяти лет не отмечалось. У пяти детей из шести был кариотип 46,XY, четверо из них имели женский фенотип и были воспитаны с ориентацией к женскому полу. Один пациент (№ 5) имел кариотип 46,XY и мужской пол, присвоенный при рождении, однако строение гениталий было по гермафродитному типу. Неоднократно предпринимаемые попытки коррекции пола оказались безуспешными в связи с проводимой в этот момент стероидной или цитостатической

Таблица 1

Основные дифференциально-диагностические отличия синдромов Дениса-Драша и Фрайзера

Синдром Дениса-Драша	Синдром Фрайзера
Нефротический синдром	Нефротический синдром
Псевдогермафродитизм	Псевдогермафродитизм
46,XY	46,XY
Опухоль Вильмса >50%	–
Диффузный мезангиальный склероз	Фокально-сегментарный гломерулосклероз
Генетический дефект	
11p13 8-й или 9-й экзон	11p13 9-й интрон

Таблица 2

Характеристика больных с синдромами Дениса-Драша и Фрайзера

Боль-ной	Возраст	Возраст манифестации НС	Социальный пол	Гонады	Кариотип	Данные нефробиопсии	ДНК-анализ	Диагноз
1	15	2	женский	мужские	46,XY	ФСГС	+	Фрайзер
2	15	4	женский	мужские	46,XY	-	-	Фрайзер
3	7	2	женский	мужские	46,XY	ДМС	-	Денис-Драш
4	9	5	женский	мужские	46,XY	-	-	Денис-Драш
5**	13*	с рождения	мужской	мужские	46,XY	-	-	Денис-Драш
6**	5	1,2	женский	?	46,XX	ДМС	+	Денис-Драш

Примечание. * смерть от ХПН; ** наличие опухоли Вильмса; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС – диффузный мезангиальный склероз.

терапией. Всем больным с нарушением формирования пола проведена двусторонняя лапароскопическая гонадэктомия в связи с высоким риском развития гонадобластомы из ткани аномальных половых желез. Во всех случаях выявлены рудиментарные гонады, близкие к мужским, у одного пациента (№ 3) – двусторонняя гонадобластома. Для развития вторичных женских половых признаков, индукции менструальной функции и дальнейшей ориентации ребенка по женскому полу одному пациенту (№ 1) была назначена заместительная терапия препаратами эстрогенового ряда.

У всех больных имел место неполный НС, а гормоно-резистентность была констатирована после неэффективности терапии адекватной дозой преднизолона. У двух пациентов (№ 1, № 3) при лечении преднизолоном произошло увеличение протеинурии. Попытка лечения циклофосфаном или лейкераном у пяти из шести детей оказалась также неэффективной. В табл. 2 указан возраст, в котором у детей впервые выявлены клиничко-лабораторные признаки нефротического синдрома: у 3 (№ 3, № 4, № 5) при диспансерном обследовании в поликлинике по месту жительства; у двух детей (№ 1, № 2) манифестация НС отмечалась на фоне ОРВИ; у одного ребенка (№ 6) признаки НС выявились при обследовании по поводу опухоли Вильмса. Судить об истинном возрасте начала заболевания было трудно в связи с возможным бессимптомным его началом в виде асимптоматической протеинурии.

Пункционная нефробиопсия проведена двум детям. У одного пациента (№ 3) с синдромом Дениса-Драша выявлен диффузный мезангиальный склероз, у другого (№ 1) с синдромом Фрайзера – фокально-сегментарный гломерулосклероз. У этих детей применение иммуногистохимических методов не выявило отложения иммунных комплексов в нефробиоптате. У пациента № 6 обнаружен диффузный мезангиальный склероз гломерул в ткани почки, не пораженной опухолью Вильмса после нефрэктомии.

Следует отметить вариабельность возраста развития ХПН. У больных с синдромом Фрайзера ХПН развилась в 14 лет, тогда как при синдроме Дениса-Драша у двух пациентов (№ 5, № 6) – к 11 и 5 годам соответственно. В связи с терминальной стадией ХПН одному больному (№ 1) с синдромом Фрайзера в 15 лет проведена трансплантация почки от отца.

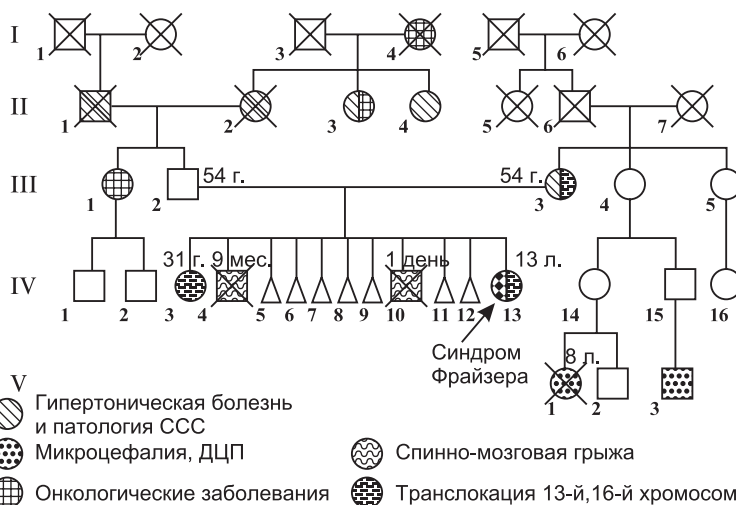
Односторонняя опухоль Вильмса на-

блюдалась в трех случаях из четырех у больных с синдромом Дениса-Драша. Наблюдение за больными и их динамическое обследование позволяло исключить опухоль Вильмса или ее метастазы (у данных больных их не было) как причину дальнейшего развития нефропатии. В двух случаях (№ 1, № 6) диагнозы синдромов Дениса-Драша и Фрайзера подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями.

Таким образом, клиническое и генетическое разнообразие синдромов Дениса-Драша и Фрайзера затрудняет своевременную верификацию этих нозологических форм заболеваний. Ниже приведено описание некоторых наблюдавшихся нами больных.

Наблюдение 1

Пациент 1. Аня А., находится под наблюдением с 14 лет, от 11-й беременности, 4-х срочных физиологических родов (рис. 2). Предыдущие 10 беременностей протекали с токсикозом и нефропатией. Первая беременность закончилась родами здоровой доношенной девочки, две беременности – родами доношенных мальчиков со спинно-мозговыми грыжами, комбинированными пороками сердца. Дети умерли в грудном возрасте. Семь беременностей завершились спонтанными абортми в первом триместре. Наследственность отягощена по гипертонической болезни. Вес и рост при рождении нормальные. Пол при рождении определен как женский. Манифестация НС в 2 года на фоне ОРВИ: задержка мочи до 12 часов, азотемия, протеинурия, отеков нет. Симптомокомплекс неполного НС сохранялся до 14 лет, протеинурия достигала 13 г в сутки и сопровождалась



**Рис. 2. Фрагмент родословной пациента 1 (15 лет).
Диагноз: синдром Фрайзера**

нерезко выраженной гипопроотеинемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией. Многократно проводимая глюкокортикоидная терапия в адекватных суточных и курсовых дозах, а также цитостатическая терапия циклофосфаном эффекта не дали. С 10 лет отмечается стойкая артериальная гипертензия. Молекулярно-цитогенетическая диагностика выявила кариотип 46,XY со сбалансированной транслокацией хромосом 13 и 16, аналогичная транслокация при кариотипе 46,XX выявлена у матери и сестры пробанда. Семейная сбалансированная транслокация 13-й и 16-й хромосом, по-видимому, не имеет прямого отношения к основному заболеванию, но предположительно явилась причиной хронического невынашивания беременностей у матери и ранней гибели 2 sibсов, родившихся с множественными аномалиями развития. Морфобиоптическое исследование почек у наблюдаемой больной выявило фокально-сегментарный гломерулосклероз с тотальным гиалинозом единичных гломерул, атрофией канальцевого эпителия (рис. 3, цв. вкл.). На основании результатов обследования был поставлен диагноз синдром Фрайзера: фокально-сегментарный гломерулосклероз (нефротический синдром, неполный, гормонорезистентный); мужской псевдогермафродитизм с дисгенезией гонад (женский фенотип при кариотипе 46,XY). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: определена мутация в 9-м интроне гена WT1: обнаружена замена G→A в положении (+5) (рис. 4, цв. вкл.). Учитывая вышесказанное, Ане А. была отменена стероидная терапия, без эффекта проводимая по месту жительства. С гипотензивной, антипротеинурической и противосклеротической целью был назначен капотен в суточной дозе 50 мг. При гистероскопическом исследовании выявлены маточные трубы и рудиментарная гонада, близкая по строению к придатку яичка. В связи с возможностью малигнизации гонад и маточных труб проведено их удаление. С целью стимуляции развития вторичных женских половых признаков и индукции менструальной функции назначена заместительная терапия препаратами эстрогенового ряда. К 14 годам у больной развилась ХПН, а в 16 лет в связи с терминальной стадией ХПН после трех сеансов гемодиализа проведена билатеральная нефрэктомия и трансплантация почки от отца. В настоящее время, по истечении 11 месяцев после проведения операции, протеинурия не превышает 100–200 мг/24 ч, показатели креатинина, мочевины, мочевой кислоты не превышают нормы. Сохраняется артериальная гипертензия – 140–130/90–80 мм рт. ст. (до операции она достигала 200/140 мм рт. ст.). Пациентка получает цитостатическую терапию, лечение препаратами эстрогенового ряда временно прекращено.

Наблюдение 2

Пациент 3. Ольга М., 7 лет (рис. 5), от здоровых родителей, первой беременности, первых срочных физиологических родов. Наследственность отягощена по патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь) по линии матери, патологии органов дыхания (бронхиты, пневмонии) по линии отца и мочекаменной болезни с обеих сторон. Вес и рост при рождении нормальные. Пол ребенка определен как женский. В возрасте 1 года и 2 месяцев выявлены лабораторные признаки неполного НС: протеинурия, достигающая 6–8 г/24 ч. Гормонорезистентность установлена после лечения преднизолоном в адекватной курсовой и возрастной дозе. При терапии преднизолоном отмечалось увеличение протеинурии до 16 г/24 часа. При обследовании в отделении нефрологии МНИИП и ДХ в возрасте 3 лет установлен женский фенотип, поведение было адекватно паспортному полу. При проведении цитогенетического исследования установлен кариотип 46,XY/45X. При

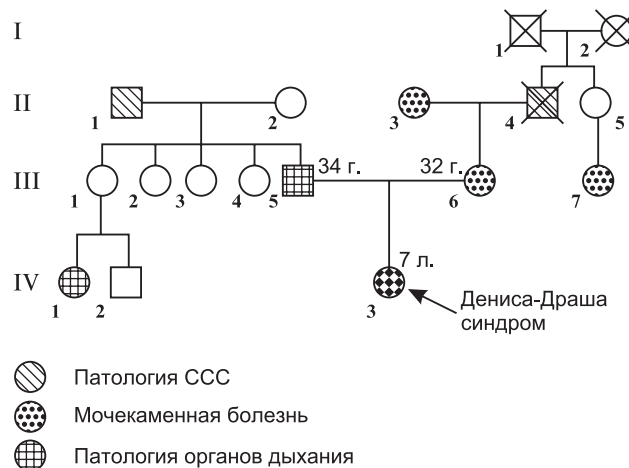


Рис. 5. Фрагмент родословной пациента 3 (7 лет).
Диагноз: синдром Дениса-Драша

морфобиоптическом исследовании почки выявлен диффузный мезангиальный склероз (рис. 6, цв. вкл.). Суточное мониторирование артериального давления показало отчетливую тенденцию к артериальной гипертензии. У больной при нормальных женских гениталиях выявлена матка в виде тяжа, проведена гонадэктомия лапароскопическим методом, при гистологическом исследовании их обнаружена двусторонняя гонадобластома. Таким образом, у ребенка с неполным ГРНС, связанным с диффузным мезангиальным склерозом, определен мужской псевдогермафродитизм с женским фенотипом, что является основанием для постановки диагноза синдрома Дениса-Драша, несмотря на отсутствие в настоящее время опухоли Вильмса, так как в данном случае риск ее развития остается на протяжении всей жизни пациента.

Наблюдение 3

Пациент 6. Ребенок (5 лет), от первой беременности, первых срочных физиологических родов (рис. 7). Наследственность отягощена по патологии сердечно-сосудистой системы и наличием минимальной протеинурии у матери. Вес и рост при рождении нормальные. Пол ребенка при рождении определен как женский. В 1,5 года выявлена опухоль правой почки и клиничко-лабораторные признаки НС. После удаления опухоли вместе с почкой признаки нефротического синдрома исчезли, однако сохранялась минимальная протеинурия. Гистологически был установлен диагноз опухоли Вильмса, морфологический анализ ткани этой же почки, не пораженной опухолью, выявил диффузный мезангиальный склероз. В возрасте 2,5 лет вновь обнаружена протеинурия более 3–4 г/24 ч. Попытки лечения НС преднизолоном и цитостатиками оказались неэффективными.

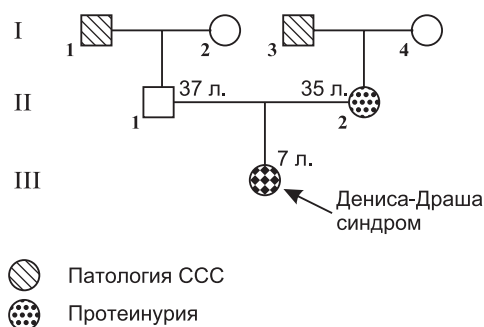


Рис. 7. Фрагмент родословной пациента 6 (5 лет).
Диагноз: синдром Дениса-Драша

В возрасте 3 лет была обследована в отделении нефрологии МНИИП и ДХ МЗ РФ, где поставлен диагноз синдрома Дениса-Драша. Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлен кариотип 46,XX. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: определена мутация в 9-м экзоне гена WT1: обнаружена замена GCT→ACT в кодоне 327, приводящая к аминокислотной замене Ala→Thr. Даны рекомендации по отмене стероидной и цитостатической терапии. В возрасте 5 лет развилась ХПН. В настоящее время девочке проводится перитонеальный диализ. В плане обследования – определение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови для диагностики патологии половых желез.

Таким образом, результаты наших наблюдений позволяют выделить несколько клинических форм синдрома Дениса-Драша:

1. Нарушение формирования пола при кариотипе 46,XY (мужской псевдогермафродитизм, дисгенезия гонад и др.) + опухоль Вильмса + нефротический синдром.

2. Нарушение формирования пола при кариотипе 46,XY (мужской псевдогермафродитизм, дисгенезия гонад и др.) + нефротический синдром.

3. Женский фенотип при кариотипе 46,XX (без патологии пола) + опухоль Вильмса + нефротический синдром.

А также следующий клинический вариант синдрома Фрайзера:

1. Нарушение формирования пола при кариотипе 46,XY (мужской псевдогермафродитизм, дисгенезия гонад и др.) + нефротический синдром.

Анализ данных литературы позволяет говорить о наличии синдрома Дениса-Драша при женском фенотипе с кариотипом 46,XX, дисгенезией гонад, опухолью Вильмса и нефротическим синдромом.

В литературе также описаны еще два клинических варианта синдрома Фрайзера:

1. Женский фенотип при кариотипе 46,XX (без патологии пола) + нефротический синдром.

2. Женский фенотип при кариотипе 46,XX + дисгенезия гонад + нефротический синдром.

У всех наблюдаемых больных применение преднизолона и цитостатической терапии является неэффективным, что подтверждается и литературными данными [22]. Более того, иммуносупрессивная терапия может приводить к ряду осложнений, нарушению социальной адаптации и, что очень важно, уменьшает вероятность эффективного проведения коррекции пола и трансплантации почек.

Прогноз больных с синдромами Дениса-Драша и Фрайзера благоприятен в случае правильного подбора трансплантата, так как возобновления в нем патологического процесса обычно не наблюдается [15, 22]. При подборе донора трансплантата необходимо учитывать возможность существования мутации в 11-й хромосоме у родственников с кариотипом 46, XX. Так как проведение перитонеального и гемодиализа у детей может приводить к осложнениям, то трансплантацию почек целесообразно проводить до начала этой терапии.

Заключение

Таким образом, на основании наличия ГРНС в

сочетании с псевдогермафродитизмом и женским фенотипом двум детям был поставлен диагноз синдрома Фрайзера. Наличие ГРНС в сочетании с опухолью Вильмса и патологией половых органов дало основание для постановки диагноза синдрома Дениса-Драша еще четырем детям. Разнообразие клинических проявлений позволило выделить несколько клинических вариантов синдромов Дениса-Драша и Фрайзера. Использование преднизолона и цитостатиков у детей с синдромами Дениса-Драша и Фрайзера приводит к ухудшению состояния больных и увеличению степени протеинурии, способствует нарастанию склеротических изменений в почечной ткани и прогрессированию заболевания с более ранним исходом в ХПН. В связи с этим применение преднизолона и цитостатиков у таких детей нецелесообразно.

Учитывая сложность диагностики синдромов Дениса-Драша и Фрайзера, кариотипирование является необходимым исследованием в ведении больных с ГРНС (всех девочек, а также мальчиков с признаками сочетанного нарушения формирования органов мочевой и половой систем). Наличие у девочки кариотипа 46,XX при нормально сформированных половых органах не исключает наличие у нее синдрома Фрайзера, а при сочетании с опухолью Вильмса – синдрома Дениса-Драша. Это подтверждает необходимость введения в программу исследований у таких девочек уровня половых гормонов в крови и УЗИ органов малого таза для исключения дисгенезии гонад. Выявление у больного с ГРНС кариотипа 46,XY при женском фенотипе или кариотипа 46,XX с ГРНС при наличии или без опухоли Вильмса обуславливает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования гена WT1.

Литература

1. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Нефротический синдром при гломерулонефрите. В кн.: Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М.: Novartis, 2000: 10–11.
2. Armstrong J.F., Pritchard-Jones K., Bickmore W.A., Hastie N.D., Bard J.B. The expression of the Wilms' tumour gene, WT1, in the developing mammalian embryo. *Mech Dev* 1992; 40: 85–97.
3. Bain A.D., Scott J.S. Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism. *Lancet* 1965; 1: 1035–1038.
4. Bardeesy N., Zabel B., Schmitt K., Pelletier J. WT1 mutations associated with incomplete Denys-Drash syndrome define a domain predicted to behave in a dominant-negative fashion brief report. *Genomics* 1994; 21: 663–665.
5. Beckwith J.B., Kiviat N.B., Bonadio J.F. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 1–36.
6. Breslow N., Beckwith J., Ciol M., Sharples K. Age distribution of Wilms' tumour: report from the national Wilms' tumour study group. *Cancer Res* 1988; 48: 1653–1657.
7. Coppes M.J., DeKraker J., van Dijken P.J. et al. Bilateral Wilms' tumour: long term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 1989; 7: 310–315.
8. Denys P., Malvaux P., van den Berghe H., Tangbe W., Proemans W. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudo-hermaphrodisme masculin, d'un tumeur de Wilms' d'un nephropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr* 1967; 24: 729–739.
9. Francke U., Holmes L.B., Atkins L., Riccardi V.M. Aniridia-Wilms' tumor association: evidence for specific deletion of 11p13. *Cytogenet Cell Genet* 1979; 24: 185–192.
10. Frasier S.D., Basbore R.A., Mosier H.D. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr* 1964; 64: 740–745.
11. Furchsbruber A., Jean G., Gribouval O. et al. Mapping a gene

(SRNI) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2155–2158.

12. *Holmberg Cb, Antikainen M, Romholm K* et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 10–16.

13. *Jeanpierre C, Beroud C, Niaudet P, Junien C*. Software and database for the analysis of mutations in the human WT1 gene. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 271–274.

14. *Knudson A.G.Jr, Strong L.C*. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 313–324.

15. *Koziell A, Grundy R*. Frasier and Denys-Drash syndromes: different disorders or part of a spectrum? *Arch Dis Child* 1999; 81: 365–369.

16. *Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM* et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74: 679–691.

17. *Little M, Holmes G, Bickmore W, van Heyningen V, Hastie N, Wainwright B*. DNA binding capacity of the WT1 protein is abolished by Denys-Drash syndrome WT1 point mutations. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 351–358.

18. *Montgomery B, Kelais P, Blute M* et al. Extended follow up of bilateral Wilms' tumour: results of the national Wilms' tumour study. *J Urol* 1991; 146: 514–518.

19. *Mueller RF*. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 471–477.

20. *Overzier C*. Ein XX/XY Hermaphrodit mil einem «intratubularem Ei» und einem Gonadoblastom (Gonocytom III). *Klin Wschr* 1964; 42: 1052–1056.

21. *Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D* et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990; 346: 194–197.

22. *Schumacher V, Scharer K, Wubli E* et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 1594–1600.

23. *Zumin C, Soave F*. Association of nephrotic syndrome and nephroblastoma in siblings. *Ann Paediat* 1964; 29: 283–287.

Оценка различных методов антикоагуляции при проведении заместительной почечной терапии у больных с высоким риском развития кровотечения после операций на сердце и сосудах

М.Б. Ярустовский, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Балыкбаева, Р.Г. Григорьянц, Л.Г. Климович, Р.А. Гептнер
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва

Assessment of different methods of anticoagulation during renal replacement therapy in patients with high risk of bleeding after cardiac and vascular surgery

M.B. Yarustovsky, N.N. Samsonova, L.G. Balykbaeva, R.G. Grigoriantz, L.G. Klimovich, R.A. Gueptner

Ключевые слова: экстракорпоральный контур, антикоагуляция, кровотечения.

Проанализированы результаты 80 процедур заместительной почечной терапии (ЗПТ) у 35 больных с синдромом ПОН и высоким риском развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. В зависимости от исходной выраженности коагулопатии, тромбоцитопении и анемии были изучены различные методы антикоагуляции у больных трех групп: с использованием системной антикоагуляции гепарином (3–5 ед./кг/ч); низкомолекулярных гепаринов (0,5 мг/кг) и региональной антикоагуляции гепарином и протамина сульфатом (1:1). Была выявлена возможность и целесообразность применения всех трех методов антикоагуляции при проведении ЗПТ при условии дифференцированного подхода и обоснованности выбора методик у больных с высоким риском развития кровотечения после кардиохирургических операций.

We analyzed the results of 80 cases of renal replacement therapy (RRT) in 35 patients with POF syndrome and high

Адрес для переписки: 121522, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Телефон: 414-75-02, 414-75-68. Ярустовский Михаил Борисович, Балыкбаева Лунара