

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 <sup>c</sup>	4,1 ± 1,06 <sup>c**</sup>	0,4 ± 0,09 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	2,9 ± 0,6 <sup>c**</sup>	0,5 ± 0,1 <sup>c</sup>	2,44 ± 0,07
Время достижения максимальной скорости агрегации, с	30,5 ± 2,4 <sup>а</sup>	28,8 ± 2,4 <sup>а</sup>	28,6 ± 4,0 <sup>а</sup>	91,8 ± 26,64

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

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

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@pedklin.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.

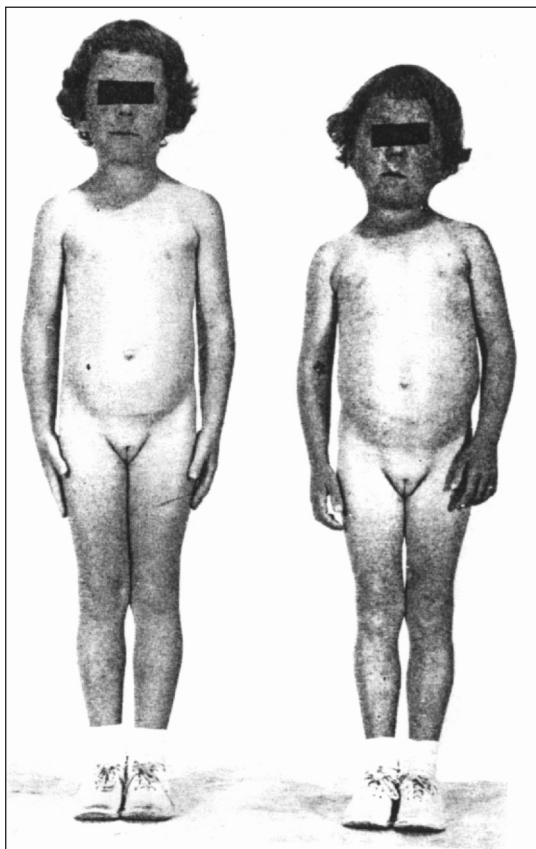
Впервые объединение в патологоанатомический синдром мужского псевдогермафродитизма, опухоли Вильмса и НС было предложено в 1967 году группой французских ученых во главе с P. Denys [8]. В своем наблюдении они описали ребенка с мужским псевдогермафродитизмом при кариотипе 46,XX/XУ, опухолью Вильмса и паренхиматозной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

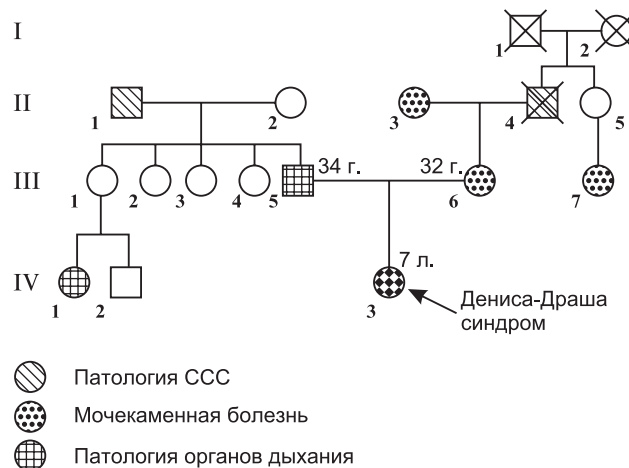


Рис. 5. Фрагмент родословной пациента 3 (7 лет).  
Диагноз: синдром Дениса-Драша

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 наличию 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 клинико-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.

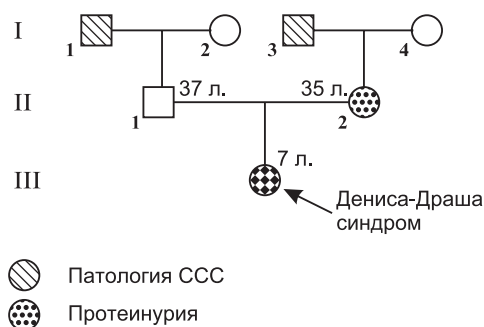


Рис. 7. Фрагмент родословной пациента 6 (5 лет).  
Диагноз: синдром Дениса-Драша

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, Rombohm 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*