

Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*

Е.В. Сунцова¹, М.П. Калинина¹, М.Е. Аксёнова^{1,2}, А.Ю. Арсенева¹,
С.А. Плясунова¹, Е.В. Райкина¹, И.В. Мерсиянова¹, И.А. Дёмина¹,
О.В. Горонкова¹, А.А. Масчан¹, Г.А. Новичкова¹

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна, научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-6570, доб. 5567
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Одна из форм наследственной тромбоцитопении (НТ) – тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*, кодирующей синтез тяжелой цепи немышечного миозина IIA. Она объединяет группу заболеваний: аномалия Мея–Хегглина, синдром Эпштейна, синдром Фехтнера, синдром Себастьяна, которые характеризуются изолированной тромбоцитопенией с большими или гигантскими формами тромбоцитов, проявляющейся геморрагическим синдромом различной степени выраженности, и развитием негематологических проявлений в виде повышенного риска развития нейросенсорной тугоухости, ранней катаракты и прогрессирующей нефропатии. Обнаружение больших форм тромбоцитов в мазках периферической крови и специфических включений в нейтрофилах при иммунофлюоресцентном окрашивании – простые методы ранней диагностики этой формы НТ, а молекулярно-генетическое исследование помогает в поиске специфической мутации. В статье представлен клинический случай: ребенок, 9 лет, с НТ, ассоциированной с мутацией в гене *MYH9*, с характерными клиническими проявлениями, подтвержденной с помощью молекулярно-генетического исследования. Показано, что применение агонистов тромбоцитарных рецепторов (рТРО) может быть эффективным методом профилактики кровотечений при данной форме НТ.

Ключевые слова: наследственная тромбоцитопения, ген *MYH9*, большие/гигантские тромбоциты, аномалия Мея–Хегглина, синдром Фехтнера, синдром Эпштейна, синдром Себастьяна, агонисты тромбоцитарных рецепторов.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48

MYH9-related inherited thrombocytopenia

E.V. Suntsova¹, M.P. Kalinina¹, M.E. Aksanova^{1,2}, A.E. Arseneva¹, S.A. Playsunova¹, E.V. Raikina¹, I.V. Mersianova¹,
I.A. Demina¹, O.V. Goronkova¹, A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹

¹ National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation.

² Research Clinical Institute of Pediatrics named after academician Y.E. Veltishev of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

Inherited thrombocytopenia caused by mutations in *MYH9* gene, is one of the forms of inherited platelet disorders. Currently, it comprises a group of diseases previously known as: Mey–Hegglin anomaly, Epstein syndrome, Fechtner syndrome, Sebastian syndrome. These syndromes are characterized by macrothrombocytopenia, and development of non-hematological manifestations such as sensorineural hearing loss, cataract and progressive nephropathy. Finding of large forms of platelets in blood smears and specific inclusions in neutrophils in immunofluorescence staining are simple methods for early diagnosis of this form of inherited thrombocytopenia, molecular-genetic analysis helps to detect the specific mutations. This article is described a clinical case of a 9-years old child with *MYH9*-related inherited thrombocytopenia, having typical clinical picture and confirmed by molecular-genetic analysis. It illustrated that the administration of agonist TPO-receptors may be effective for prevention of bleeding in this form of inherited thrombocytopenia.

Key words: inherited thrombocytopenia, *MYH9* gene, macrothrombocytopenia, Mey–Hegglin anomaly, Epstein syndrome, Fechtner syndrome, Sebastian syndrome, agonist TPO-receptors.

Correspondence:

Elena V. Suntsova, MD, Department of Transfusion medicine, National Research Practice Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5567
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Наследственные тромбоцитопении (НТ) – это гетерогенная группа редких заболеваний, составляющих около 5% всех изолированных тромбоцитопений, которые характеризуются снижением количества тромбоцитов различной степени выраженности и предрасположенностью к кровоточивости, выявляемой с рождения.

Наследственные тромбоцитопении можно классифицировать по различным признакам: типу наследования, характерному молекулярному дефекту, механизму развития, размеру тромбоцитов (большие, маленькие, нормальные), наличию других клинических проявлений (отсутствие лучевой кости, почечная недостаточность, глухота, катаракта) и лабораторных показателей (микроцитоз эритроцитов, включения в нейтрофилах, экспрессия гликопротеидов при проточной цитометрии, тесты на тромбоцитарную функцию, определение мультимеров фактора Виллебранда) [1–5].

Одна из нозологических групп НТ – MYH9-ассоциированная наследственная тромбоцитопения, объединяющая четыре заболевания, известных ранее под названиями: аномалия Мея–Хегглина, синдром Фехтнера, синдром Эпштейна, синдром Себастьяна. Эти заболевания характеризовались тромбоцитопенией с большими или гигантскими тромбоцитами и дифференцировались на основании наличия включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах, и комбинации других клинических проявлений – глухоты, нефропатии, катаракты (табл.) Основываясь на фенотипических признаках и наличии включений в нейтрофилах, которые могли не выявляться в мазках крови, данные заболевания было довольно трудно дифференцировать. Клинические признаки при этих синдромах могут развиваться в течение жизни и различаться даже у членов одной семьи. При молекулярно-генетическом обследовании семей с этими синдромами были выявлены специфические мутации в гене MYH9.

С 2003 года эти четыре схожие синдрома были объединены в одну нозологическую группу, включающую все гетерогенные варианты вне зависимости от

наличия включений в нейтрофилах или клинических проявлений [6, 7].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и развивается в результате мутаций в гене MYH9 (*nonmuscle myosin heavy chain 9*), кодирующем синтез тяжелой цепи немышечного миозина IIA (*heavy chain nonmuscle myosin*, HMM-IIA).

Известно несколько изоформ немышечных миозинов человека (мотопротеинов): HMM-IIA, HMM-IIB, HMM-IIC, ответственных за поддержание формы и мобильность клеток. HMM-IIA – структурный элемент цитоскелета мегакариоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и клеток некоторых других тканей – улитки уха, клубочков почек, хрусталика глаза [6].

Молекула HMM-IIA представляет собой гексамер, состоящий из двух тяжелых цепей, двух регуляторных легких цепей и двух незаменимых легких цепей с общей молекулярной массой 453 кД. Тяжелая цепь состоит из N-концевого домена, промежуточного домена и хвостового домена. N-концевой домен представлен глобулярной головкой (моторный домен), которая взаимодействует с актином, связывает и гидролизует АТФ, обеспечивая моторную функцию протеина. Хвостовой домен состоит из длинной α -спирали, скрученной палочкой, необходимой для димеризации, и короткого неспирального С-конца. Промежуточный домен обеспечивает связь с легкими цепями и контролирует силу передачи сигнала моторным доменом (рис. 1). Тяжелая цепь димеризуется; при помощи хвостовых доменов образуются биполярные филаменты, которые взаимодействуют с актиновыми филаментами (рис. 2) [6, 8].

Ген MYH9, кодирующий синтез молекулы HMM-IIA, расположен на хромосоме 22q12-13 и состоит из 41 экзона: первый экзон – некодирующий; экзоны 2–19 кодируют синтез моторного домена; экзон 20 – промежуточного домена; экзоны 21–40 кодируют хвостовой домен; экзон 41 – неспиральный С-конец мотопротеина (рис. 3). Описаны 49 различных мутаций в 14 экзонах; в шести из них (экзоны 2, 17, 27, 31, 39, 41) мутации встречаются наиболее часто. При раз-

Таблица

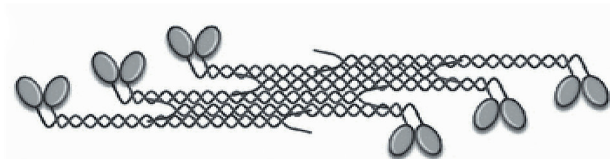
Клинические и лабораторные признаки при MYH9-НТ [6]

Признаки	Аномалия Мея–Хегглина	Синдром Фехтнера	Синдром Эпштейна	Синдром Себастьяна
Макротромбоцитопения	+	+	+	+
Включения в нейтрофилах	+	+	–	+
Тугоухость	–	+	+	–
Нефропатия	–	+	+	–
Катаракта	–	+	–	–

Схема молекулы НММ-IIA [8]



Формирование биполярных филаментов НММ-IIA [8]



Существует мнение о наличии генотип-фенотипических корреляций при *МУН9*-НТ. Так, мутации в моторном домене (экзоны 2, 17) чаще ассоциируются с тяжелой тромбоцитопенией и развитием негематологических проявлений, чем мутации в хвостовом домене (экзоны 27, 31, 39, 40) [5–9, 11–15].

Медико-генетическое консультирование. Приблизительно в 65% случаев *MYH9*-НТ диагностирует-

ся при наличии в семье больного родственника, 35% случаев – спорадические. Каждое последующее поколение пациентов с *MYH9*-НТ имеет 50%-ную вероятность наследования патогенного варианта *MYH9*. В случаях, когда специфическая мутация в семье установлена, возможно проведение пренатальной диагностики [6, 7].

Клинические проявления. Проявления заболевания довольно гетерогенны. Геморрагический синдром может быть выражен в различной степени – от легкого образования синяков, кровотечений после хирургических манипуляций, травм, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов, до спонтанных кровотечений. Степень тяжести геморрагического синдрома чаще всего коррелирует с глубиной тромбоцитопении. Кровотечения, угрожающие жизни, развиваются очень редко, описаны лишь единичные случаи спонтанных внутримозговых кровоизлияний [6, 7].

Характерные негематологические проявления в виде нейросенсорной тугоухости, ранней катаракты и прогрессирующей клубочковой нефропатии с возможным развитием почечной недостаточности могут развиваться у больных с *MYH9*-НТ в детстве или во взрослом возрасте [6].

Прогрессирующая тугоухость – наиболее частое негематологическое проявление: около 60% пациентов с *MYH9*-НТ страдают нарушением слуха. При выполнении аудиометрии характерное снижение слуха может выявляться уже в первые 10 лет жизни пациента и быстро прогрессировать с годами [6, 7, 16].

Почечное поражение наблюдается у 30% пациентов. У большинства из них серьезное поражение почек развивается в течение первых 20 лет жизни и в 70% случаев прогрессирует до терминальной ста-

Схема структуры гена *MYH9* и спектр мутаций, обнаруживаемых в нем при аномалии Мея–Хегглина, синдроме Себастьяна, синдроме Эпштейна, синдроме Фехтнера, синдроме Альпорта, несиндромальной нейросенсорной тугоухости [19, адаптировано]

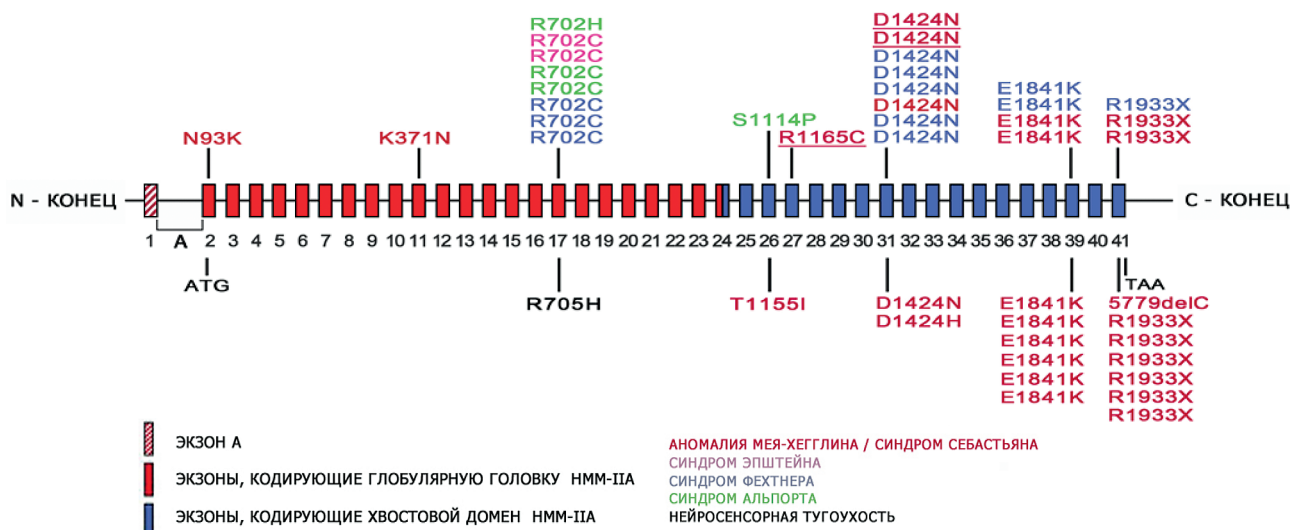
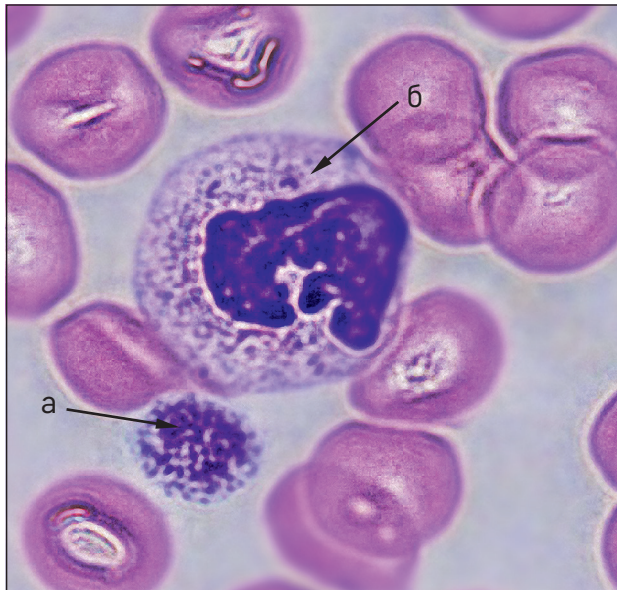
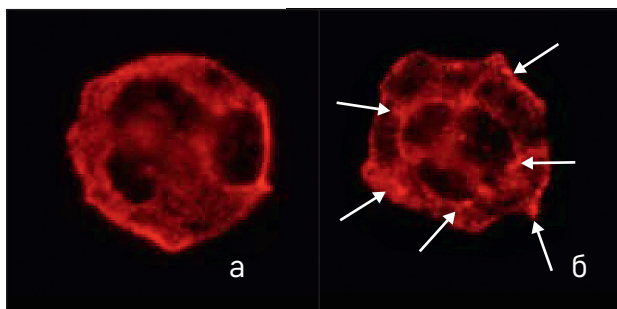


Рисунок 4

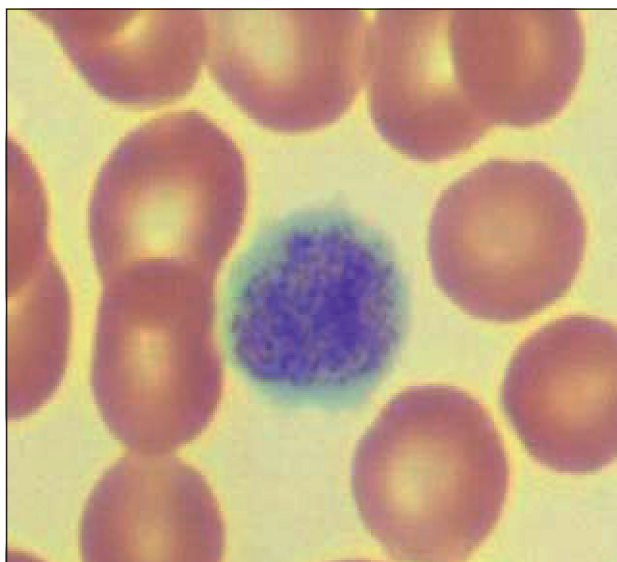
Мазок периферической крови пациента с *МУН9-НТ*: большой размер тромбоцита (а) и включения в нейтрофилах (б); окрашивание по Май-Гимзе, ув. $\times 600$ [11]

**Рисунок 5**

НММ-IIА в цитоплазме нейтрофилов при окрашивании анти-НММ-IIА моноклональными антителами (иммунофлюоресценция) в норме (а) и атипичное распределение (б, указано стрелками) при *МУН9-НТ* [6]

**Рисунок 6**

Мазок периферической крови пациента: большой размер тромбоцита (окраска по Романовскому-Гимзе, ув. $\times 1000$)



дии почечной недостаточности в течение нескольких лет. Первые проявления нефропатии – протеинурия и микрогематурия, однако гематурия может быть и проявлением тромбоцитопении [6, 7, 17–19].

Катаракта обычно развивается позже, в третьей декаде жизни, и встречается у 16% пациентов. В большинстве случаев выявляется билатеральное поражение, со временем прогрессирующее [7].

Лабораторные исследования. У пациентов с *МУН9-НТ* с рождения обнаруживают изолированное снижение количества тромбоцитов различной степени выраженности ($20\text{--}110,0 \times 10^9/\text{л}$) и большие или гигантские формы тромбоцитов (диаметр тромбоцитов – более 3,7 мкм и/или наличие более 40% тромбоцитов диаметром более 3,9 мкм – это половина диаметра эритроцита). При применении автоматических счетчиков, распознающих клетки крови главным образом по их размеру, большие тромбоциты могут быть ошибочно классифицированы как эритроциты, и число тромбоцитов оказывается заниженным. По этой же причине невозможно достоверно оценивать размеры тромбоцитов по MPV (среднему объему тромбоцитов). Для правильной оценки количества и размеров тромбоцитов необходим их визуальный подсчет в мазках крови при световой микроскопии. Также при оценке мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, у 15–84% пациентов в нейтрофилах могут быть обнаружены специфические цитоплазматические включения (белковые агрегаты аномального белка НММ-IIА) различной формы (круглые, овальные, веретенообразные) и размеров, похожие на тельца Деле (рис. 4) [6, 8, 20, 21]. В некоторых случаях эти включения могут быть не описаны из-за их мелких размеров.

Для выявления этих включений в нейтрофилах проводится иммунофлюоресцентное окрашивание мазков периферической крови, при этом выявляются типичные белковые агрегаты аномального белка НММ-IIА в цитоплазме нейтрофилов в отличие от равномерного его распределения при других состояниях. Обнаружение таких типичных белковых агрегатов у пациента считается достаточным признаком для подтверждения диагноза *МУН9-НТ* (рис. 5) [6, 8]. Более дорогой и длительный способ обнаружения нейтрофильных включений – электронная микроскопия.

Исследования агрегации тромбоцитов и функциональной их активности с помощью проточной цитометрии при данном заболевании не имеют диагностического значения, однако в некоторых случаях могут быть полезны для дифференциальной диагностики. Исследование костного мозга также не обязательно для диагноза *МУН9-НТ*. В тех случаях, когда исследование проводили, как правило, в костном мозге, описано нормальное или увеличенное количество мегакариоцитов с нормальной морфологией.

У 50% пациентов может быть обнаружено повышение печеночных ферментов в сыворотке крови, не сопровождающееся печеночной недостаточностью. Ранние признаки поражения почек: протеинурия и микрогематурия в анализах мочи [7].

Молекулярная генетика. Для уточнения молекулярной основы заболевания проводится молекулярно-генетическое обследование, которое заключается в исследовании одного гена или мультигенной панели, включающей специфические мутации, характерные для других наследственных тромбоцитопений (*GATA1*, *GP1BA*, *GP1BB*, *ITGA2B*, *ITGB3*, *MPL*, *RUNX1*, *WAS*, *ETV6*, *RBM8A*, *ANKRD26*, *HOX11*, *ABCG5*, *ABCG8*, *FLNA*, *TUBB1*, *CYCS*, *ACTN1*, *PRKACG* и др.).

Дифференциальная диагностика. В клинической практике необходимо проводить дифференциальную диагностику *MYH9*-НТ с приобретенными тромбоцитопениями (чаще с хронической иммунной тромбоцитопенией), другими формами НТ, в том числе с большими тромбоцитами (синдром Бернара–Сулье, для которого характерно отсутствие или тяжелое нарушение комплекса GPIb-IX-V на поверхности тромбоцитов, выявляемое при проточной цитометрии; синдром «серых» тромбоцитов с бледно окрашенными тромбоцитами в мазках крови; X-сцепленная макроцитопения как результат мутации в гене *GATA1*, при которой тромбоцитопения сочетается с умеренной гемолитической анемией; Якобсен-синдром/Пари–Труссо-синдром, при которых отмечаются психомоторная отсталость, аномалии лица и сердца), в некоторых случаях с синдромом Альпорта и наследственным нефритом без тугоухости [1–7].

Лечение. Основной аспект терапии пациентов с *MYH9*-НТ – профилактика кровотечений. Пациентам рекомендуется избегать травмоопасных ситуаций, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов и коагуляцию, при необходимости показана предварительная подготовка к инвазивным процедурам [2–8, 22].

При тяжелой тромбоцитопении может потребоваться лечение, направленное на остановку кровотечений. При умеренном кровотечении бывает эффективна местная терапия: тампонирование при носовом кровотечении, ушивание травматических или хирургических ран, использование повязок и тампонов, пропитанных аминокaproновой кислотой, полоскания аминокaproновой кислотой при десневых кровотечениях.

В некоторых случаях при кровотечениях со слизистых оболочек, при меноррагиях или желудочно-кишечных кровотечениях применяют системные антифибринолитики – транексамовую или аминокaproновую кислоты, обладающие гемостатическим действием. Следует помнить, что антифибринолитики противопоказаны при гематурии.

У некоторых пациентов может быть эффективно применение десмопрессина, который обладает прокоагулянтными свойствами и может предупреждать развитие кровотечений. Для достижения эффекта рекомендуется предварительный индивидуальный подбор терапевтической дозы. Кроме того, следует помнить, что десмопрессин вызывает задержку жидкости в организме, его следует с осторожностью назначать при гипертонии, бронхиальной астме, тиреотоксикозе и нефрите, не применять у детей до 2 лет.

В случаях развития серьезного кровотечения (например, маточного), при травме, необходимости большого оперативного вмешательства рекомендуется проведение заместительных трансфузий тромбоконцентратом. Для снижения риска аллоиммунизации, по возможности, рекомендуется проводить трансфузии HLA-совместимых тромбоцитов.

В литературе появились сообщения о клиническом опыте применения у пациентов с *MYH9*-НТ с клиническими проявлениями тяжелой тромбоцитопении препаратов из группы миметиков эндогенного тромбопоэтина (эТПО), стимулирующих продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов в костном мозге. Ромиплостим (Энплейт®, Амджен, Нидерланды), парентеральная форма миметиков эТПО, успешно применяется с целью повышения уровня тромбоцитов перед плановым оперативным вмешательством у взрослых; элтромбопаг (Револейд®, Новартис, Швейцария), пероральная форма, показал свою эффективность при профилактическом его назначении перед оперативным лечением у взрослых и детей с *MYH9*-НТ [23–25].

В ряде случаев пациентам с *MYH9*-НТ может потребоваться терапия негематологических проявлений. При нейросенсорной тугоухости пациентам проводится слухопротезирование. Современная методика восстановления слуха с применением кохлеарной имплантации успешно применяется у пациентов с тугоухостью [26, 27]. Для профилактики прогрессии почечной недостаточности на ранней стадии применяют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [6–8]. При развитии почечной недостаточности могут потребоваться заместительная почечная терапия и трансплантация почек [28, 29]. При необходимости проводят хирургическое удаление катаракты.

Клиническое наблюдение

В Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России обратилась мать мальчика 9 лет, у которого отмечались частые отиты, двустороннее снижение слуха, затруднение носового дыхания, храп и синяки. Ребенок от 1-й беременности, самостоятельных срочных родов; масса тела при рождении – 3450 г. Раннее развитие про-

ходило по возрасту. До 1 года жизни ребенку проводили профилактическую вакцинацию. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 1 года мальчик перенес лакунарную ангину, после этого на коже стали появляться множественные синяки и гематомы. При обследовании в общем анализе крови выявлено снижение количества тромбоцитов до $10\text{--}20,0 \times 10^9/\text{л}$ (до 1 года количество тромбоцитов у ребенка не определяли). Был установлен диагноз: иммунная тромбоцитопения. Проводили терапию: метилпреднизолон, внутривенный иммуноглобулин, интерферон- α , но эффекта не было. В дальнейшем специфическую терапию ребенок не получал; количество тромбоцитов составляло $30\text{--}60,0 \times 10^9/\text{л}$; сохранялся кожный геморрагический синдром в виде легко образующихся синяков, кровотечений не отмечалось.

С 4 лет у ребенка наблюдались частые риниты, постоянное затруднение носового дыхания, храп. При обследовании диагностированы течение аденоидита и гипертрофия глоточной миндалины II степени. По данным тональной пороговой аудиометрии, выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость I степени (2009 год). Ребенок получал консервативное лечение с кратковременным положительным эффектом. В 7 лет вновь возникло снижение слуха, выявлена гипертрофия аденоидных вегетаций и левосторонний экссудативный отит. При повторной аудиометрии диагностирована правосторонняя высокочастотная нейросенсорная и левосторонняя смешанная тугоухость. На фоне консервативного лечения (витамины, препараты, улучшающие трофику и мозговое кровообращение, сеансы гипербарической оксигенации, магнитотерапии) улучшения слуха не отмечено. С ноября 2011 года слух ребенка прогрессивно снижался. Было рекомендовано проведение аденотомии, однако, учитывая наличие тромбоцитопении, от оперативного лечения было решено воздержаться. В связи с резкой прогрессией тугоухости в возрасте 8 лет ребенку выполнено слухопротезирование.

Кроме того, с 5-летнего возраста у мальчика в анализах мочи выявляли транзиторную микрогематурию (до 10 эритроцитов в поле зрения) и протеинурию (0,3 г/л с нарастанием в динамике до 3 г/л).

При обращении в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России: общее состояние ребенка удовлетворительное. Физическое развитие соответствует возрасту. Кожный геморрагический синдром выражен минимально в виде единичных синяков и петехиальных элементов на туловище, видимые слизистые оболочки чистые, кровотечений нет. Отеки отсутствуют.

При ЛОР-осмотре: носовое дыхание затруднено, гипертрофия аденоидных вегетаций III степени с блоком устья слуховых труб, левосторонний экссудативный средний отит, правосторонний тубоотит,

правосторонняя нейросенсорная тугоухость, левосторонняя смешанная тугоухость, пограничная с глухотой, искривление перегородки носа, хронический тонзиллит. Ребенок носит слуховой протез.

При офтальмологическом осмотре в проходящем свете патологии не выявлено; на глазном дне – ангиопатия сосудов сетчатки без признаков отека диска зрительного нерва и очаговой патологии.

Органы дыхания – без особенностей. Сердечно-сосудистая система: выявлена умеренная артериальная гипертензия. Увеличения печени и селезенки не выявлено. Стул и мочеиспускание – без нарушений.

Лабораторное обследование: в общем анализе крови отмечено изолированное снижение количества тромбоцитов, другие показатели в норме (лейкоциты – $9,73 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 146 г/л). Подсчет количества тромбоцитов проводили с использованием автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 4000i кондуктометрическим методом и при помощи световой микроскопии на мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзе. Количество тромбоцитов, по результатам автоматического анализа, составило $17 \times 10^9/\text{л}$. Подсчет количества тромбоцитов по Фонию и оценку морфологических особенностей проводили на окрашенных мазках крови при помощи комплекса автоматизированной микроскопии МЕКОС-Ц2. Учитывая неравномерное распределение тромбоцитов в мазках крови, подсчет проводили 4-кратно; в среднем количество тромбоцитов по Фонию составило $18 \times 10^9/\text{л}$ (от 13 до $28 \times 10^9/\text{л}$). При оценке морфологических особенностей тромбоцитов с помощью световой микроскопии отмечено увеличение их размеров: средний диаметр тромбоцитов – 5,13 мкм (норма – до 2,63 мкм), максимальный – 12,6 мкм; тромбоцитов диаметром 2–4 мкм – 34%, больших форм диаметром 4–5 мкм – 20%, гигантских форм диаметром более 5 мкм – 46% всех тромбоцитов. Средняя площадь тромбоцитов составила 29 мкм² (норма – до 4,75 мкм²). Специфических включений в цитоплазме нейтрофилов не выявлено.

Показатели коагулограммы были в норме. Тромбоэластограмма – без значимых отклонений от нормы. Агрегация тромбоцитов (с коллагеном, ристоцетином, АДФ) *in vitro* – в норме. Анализ функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии показал повышение значений большинства антигенов и маркеров (гликопротеина Ib, суммарной фракции интегрин и уровня активации интегрин $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$, количества плотных гранул, Р-селектина α -гранул), что согласуется с увеличением среднего размера тромбоцитов в 1,6–1,9 раза.

По данным миелограммы, мегакариоцитарный росток на 10–15% представлен промегакариоцитами, на 85–90% – полихроматофильными формами без явлений формирования и отшнуровки тромбоци-

тов. Стандартная цитогенетика костного мозга: нормальный мужской кариотип 46 XY.

При нефрологическом обследовании отмечена изолированная протеинурия – до 2,6 г/сут. (62 мг/кг/сут.) без признаков нефротического синдрома.

По данным биохимии крови: общий белок крови – 62 г/л; альбумины – 35 г/л; холестерин – 6,02 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности – 3,62 ммоль/л. Функция почек сохранна: креатинин крови – 50,8 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по Шварцу – 106 мл/мин; относительная плотность мочи – 1026.

УЗИ не выявило патологии почек. По данным реносцинтиграфии с технецием, функция почек сохранна. Печеночные ферменты в норме. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов нормальная.

Таким образом, учитывая сочетание тромбоцитопении с большими/гигантскими формами тромбоцитов с тугоухостью и патологией почек, была предположена наследственная макротромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9* (синдром Фехтнера или Эпштейна). С целью поиска специфической мутации кровь пациента направили на молекулярно-генетическое исследование.

Учитывая наличие аденоидных вегетаций с блоком устья слуховых труб, частых обострений экссудативного отита, эпизода острого гнойного среднего отита с гноетечением, усугубляющих тугоухость, ребенку

было показано проведение эндоскопической аденотомии. От проведения нефробиопсии было решено воздержаться. С гипотензивной и антипротеинурической целями ребенку рекомендована терапия эналаприлом в дозе 0,2 мг/кг/сут.

С целью повышения числа тромбоцитов перед оперативным лечением был назначен препарат из группы миметиков эТПО – ромиплостим, начальная доза – 5 мкг/кг, который вводили подкожно 1 раз в неделю. После трех недель терапии число тромбоцитов возросло до $27 \times 10^9/\text{л}$; дозу ромиплостима увеличили до 10 мкг/кг; после четырех недель терапии число тромбоцитов достигло $70 \times 10^9/\text{л}$.

Под эндотрахеальным наркозом проведена эндоскопическая аденотомия и удалена гипертрофированная глоточная миндалина. Для остановки кровотечения проводилось длительное прижатие марлевого тампона с перекисью водорода, коагуляция при помощи биполярного коагулятора, был уложен гемостатический материал и выполнена задняя тампонада. Для более надежного гемостаза проведена интраоперационная трансфузия тромбоцитарной массы. Через 8 недель после операции ромиплостим был отменен, количество тромбоцитов снизилось до $20\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 7), появился геморрагический синдром в виде кожных проявлений без кровотечений.

Позже были получены результаты молекулярно-генетического исследования (прямое секвенирование по Сенгеру) гена *MYH9* (экзоны 2, 17, 27, 31, 39, 41): в экзоне 2 обнаружена замена нуклеотидов (миссенс-мутация) в гетерозиготном состоянии: с.287C>T, TCG>TTG, p.Ser96Leu (S96L), rs121913657.

В итоге диагноз «НТ, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*» был подтвержден (рис. 8). При обследовании матери мутации в экзоне 2 и прилегающих к нему участках интронов гена *MYH9* не обнаружено. Со слов матери, тромбоцитопении, снижения слуха или болезней почек у ближайших родственников ребенка нет. Обследования других членов семьи мы не проводили.

При динамическом наблюдении на протяжении двух лет у пациента отмечена некоторая стабилизация состояния: уменьшение явлений дисфункции слу-

Рисунок 7

Динамика количества тромбоцитов на фоне терапии ромиплостимом

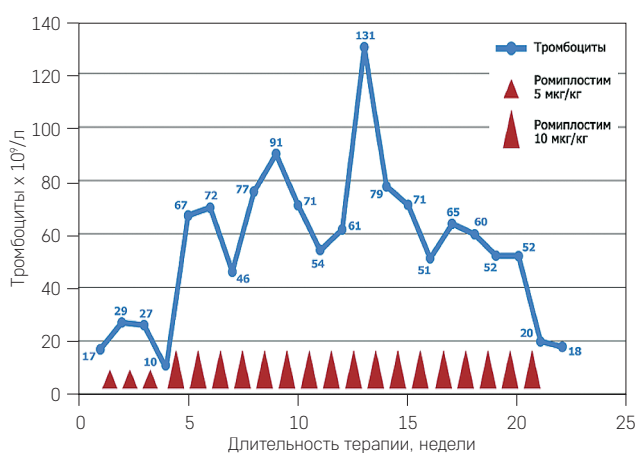
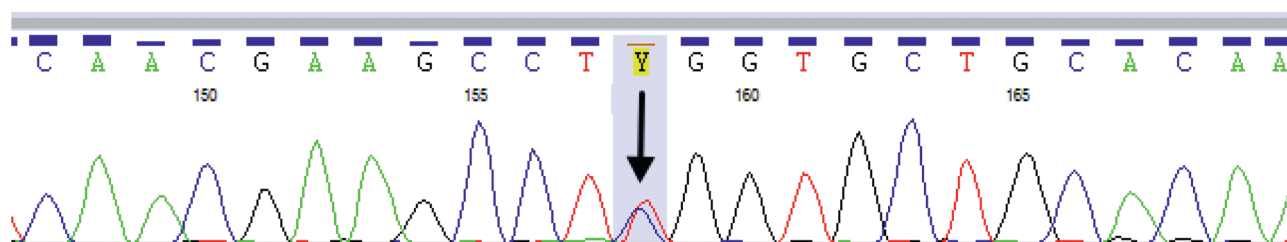


Рисунок 8

Прямое секвенирование по Сенгеру продукта полимеразной цепной реакции 2 экзона гена *MYH9* (стрелка указывает мутацию в гене *MYH9* с.287C >T в гетерозиготном состоянии)



ховых труб, отсутствие рецидивов отита. Сохраняется нейросенсорная тугоухость, регулируемая ношением слуховых протезов, тромбоцитопения – $18 \times 10^9/\text{л}$ и подъемы разового артериального давления, изолированная протеинурия – до 0,97–4,4 г/сут., креатинин крови – 63 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 81–93 мл/мин. Ребенок продолжает получать терапию эналаприлом в дозе 0,2 мг/кг/сут. В гемостатической терапии пациент не нуждается.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*, – одна из форм НТ. Для адекватного ведения пациента важна правильная и своевременная диагностика этого заболевания. Наиболее часто *MYH9*-НТ необходимо дифференцировать с хронической ИТП, что особенно важно для предотвращения длительного и необоснованного проведения иммуносупрессивной терапии, а также подбора индивидуального плана лечения для каждого пациента.

Представлен клинический случай НТ, ассоциированной с мутацией в гене *MYH9*, у мальчика 9 лет. С возраста 1 года пациент наблюдался с диагнозом «иммунная тромбоцитопения», получал общепринятую терапию. Сочетание тромбоцитопении, выявленной в раннем возрасте, резистентной к терапии ИТП, тугоухости, прогрессирующей в течение жизни, и поражения почек позволило предположить *MYH9*-НТ. При оценке мазка периферической крови подтверждено наличие больших и гигантских форм тромбоцитов. Специфических включений в нейтрофилах не выявлено, возможно, из-за ограничений разрешающей способности светового микроскопа. Иммунофлюоресцентное исследование не проводилось. Исследования миелограммы, стандартной цитогенетики, функциональной активности тромбоцитов, агрегации тромбоцитов и другие, проведенные с целью дифференциальной диагностики с различными заболеваниями (другие наследственные тромбоцитопении, первичные иммунодефицитные состояния, системные заболевания крови), не выявили специфических изменений.

При многих наследственных тромбоцитопениях идентифицированы ответственные гены. Современные возможности с применением технологии секвенирования позволяют выявить молекулярные основы некоторых из них. В представленном случае для верификации диагноза проведен молекулярно-генетический анализ (прямое секвенирование по Сенгеру), выявивший миссенс-мутацию в экзоне 2 (моторный домен) гена *MYH9*. По данным литературы, обнаруженная мутация – одна из наиболее часто встречаемых, она ассоциируется с большей частотой присоединения негематологических симптомов, как в описанном нами случае [6, 8].

Лечение при наследственных тромбоцитопениях требуется при наличии тяжелых кровотечений или при проведении инвазивных процедур. Трансфузия тромбоцитарной массы остается основной терапевтической возможностью при развитии кровотечений и их профилактике перед инвазивными вмешательствами, как в нашем случае. Для некоторых пациентов применение миметиков эТПО может стать эффективным методом повышения тромбоцитов до безопасного их количества в случае необходимости. В описанном случае число тромбоцитов удалось повысить с помощью ромиплостима, но, учитывая первый опыт его применения при *MYH9*-НТ, для более надежного гемостаза интраоперационно было принято решение о проведении трансфузии тромбоцитарной массы.

На данный момент, учитывая ранний возраст манифестации патологии почек, наличие артериальной гипертензии, выраженной протеинурии и тенденции к снижению скорости клубочковой фильтрации, настораживает прогноз относительно функции почек пациента. Нашему пациенту, как и всем больным с *MYH9*-НТ, показано наблюдение для профилактики и контроля тяжести осложнений, дальнейшего подбора индивидуального лечения.

Заключение

Тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*, – это одна из форм НТ. Предположить данное заболевание можно при хроническом течении тромбоцитопении, не отвечающей на специфическую терапию, и при выявлении больших и/или гигантских форм тромбоцитов в мазке периферической крови. Наличие негематологических симптомов у пациента или членов его семьи делает данный диагноз более вероятным. Обнаружение агрегатов НММ-IIA в цитоплазме нейтрофилов при проведении иммунофлюоресцентного анализа подтверждает диагноз. Окончательная верификация диагноза возможна при проведении молекулярно-генетического анализа. Своевременная диагностика этого редкого заболевания очень важна для выбора адекватной тактики ведения пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.В. Сунцова <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Cines D.B., Bussell J.B., McMillan R.B., Zehnder J.L. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;(1): 390–406.
2. Bolton-Maggs P.H., Chalmers E.A., Collins P.W., Harrison P., Kitchen S., Liesner R.J. et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006;135(5):603–633.
3. Nurden A.T., Freson K., Seligsohn U. Inherited platelet disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):154–160.
4. Lambert M.P. What to do when you suspect an inherited platelet disorder. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:377–383.
5. Nurden A.T., Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):2–9.
6. Althaus K., Greinacher A. *MYH9*-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):189–203.
7. Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Beanet J.H. et al., eds. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015.
8. Balduini C.L., Pecci A., Savoia A. Recent advances in the understanding and management of *MYH9*-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol*. 2011;154(2):161–174.
9. Sirachainan N., Komwilaisak P., Kitamura K., Hongeng S., Sekine T., Kunishima S. *The first two cases of MYH9 disorders in Thailand: an international collaborative study*. *Ann Hematol*. 2015;94(4):707–709.
10. Vassallo D., Ereksomia I., Kanigicherla D., O’Riordan E., Uthappa P., Chrysochou C. Myosin heavy chain-9-related disorders (*MYH9*-RD): a case report. *Clin Kidney J*. 2013;6(5):516–518.
11. Saposnik B., Binard S., Fenneteau O., Nurden A., Nurden P., Hurtaud-Roux M.F. et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a large French cohort of *MYH9*-related disorders. *Mol Genet Genomic Med*. 2014;2(4):297–312.
12. Pecci A., Canobbio I., Balduini A., Stefanini L., Cisterna B., Marseglia C. et al. Pathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with *MYH9* mutations. *Hum Mol Genet*. 2005;14(21):3169–3178.
13. Heath K.E., Campos-Barros A., Toren A., Rozenfeld-Granot G., Carlsson L.E., Savigne J. et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):1033–1045.
14. Yamanouchi J., Hato T., Kunishima S., Niiya T., Nakamura H., Yasukawa M. A novel *MYH9* mutation in a patient with *MYH9* disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2015;94(9):1599–1600.
15. Yokoi S., Kunishima S., Takahashi Y., Morishita M., Kojima S. A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the *MYH9* gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport manifestations. *Ann Hematol*. 2016;95(5):831–833.
16. Wasano K., Matsunaga T., Ogawa K., Kunishima S. Late onset and high-frequency dominant hearing loss in a family with *MYH9* disorder. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(11):3547–3552.
17. Piccoli G.B., Vigotti F.N., Balduini C.L., Pecci A. The case proteinuria and low platelet count. *Kidney Int*. 2012;81(9):927–928.
18. Sekine T., Konno M., Sasaki S., Moritani S., Miura T., Wong WS, et al. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to *MYH9* R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int*. 2010;78(2):207–214.
19. Han K.H., Lee H., Kang H.G., Moon K.C., Lee J.H., Park Y.S. et al. Renal manifestations of patients with *MYH9*-related disorders. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):549–555.
20. Pertuy F., Eckly A., Weber J., Proamer F., Rinckel J.Y., Lanza F. et al. Myosin IIA is critical for organelle distribution and F-actin organization in megakaryocytes and platelets. *Blood*. 2014;123(8):1261–1269.
21. Noris P., Biino G., Pecci A., Civaschi E., Savoia A., Seri M. et al. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood*. 2014;124(6):e4–e10.
22. Palandri G. *MYH9*-related thrombocytopenia and intracranial bleedings: a complex clinical/surgical management and review of the literature. *Br J Haematol*. 2015;170(5):729–731.
23. Pecci A., Gesele P., Klersy C., Savoia A., Noris P., Fierro T. et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from *MYH9* mutations. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1188–1189.
24. Favier R., Ferial J., Favier M., Denoyelle F., Martignetti J.A. First successful use of Eltrombopag before surgery in a child with *MYH9*-Related thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2013;132(3):e793–e795.
25. Léon C., Evert K., Dombrowski F., Pertuy F., Eckly A., Laeuffer P. et al. Romiplostim administration shows reduced megakaryocyte response-capacity and increased myelofibrosis in a mouse model of *MYH9*-RD. *Blood*. 2012;119(14):3333–3341.
26. Pecci A., Verver E.J., Schlegel N., Canzi P., Boccio C.M., Platokouki H. et al. Cochlear implantation is safe and effective in patients with *MYH9*-related disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:100.
27. Nabekura T., Nagano Y., Matsuda K., Tono T. A case of cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(2):160–162.
28. Hashimoto J., Hamasaki Y., Yanagisawa T., Sekine T., Aikawa A., Shishido S. Successful kidney transplantation in Epstein syndrome with antiplatelet antibodies and donor-specific antibodies: a case report. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2541–2543.
29. Min S.Y., Ahn H.J., Park W.S., Kim J.W. Successful renal transplantation in *MYH9*-related disorder with severe macrothrombocytopenia: first report in Korea. *Transplant Proc*. 2014;46(2):654–656.