

© О.П.Григорьева, Н.Д.Савенкова, К.А.Папаян, Н.Ю.Наточина, В.М.Сидоренко, 2018

УДК [616.155.294 + 616.28-008.14 + 616.61]-053.2.019.941

Для цитирования: Григорьева ОП, Савенкова НД, Папаян КА, Наточина НЮ и др. МУН9-ассоциированный синдром Epstein: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (обзор литературы и клиническое наблюдение). Нефрология 2018; 22 (3): 88-94

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94

For citation: Grigoreva OP, Savenkova ND, Papayan KA, Natochina NY. MYH9-associated syndrome Epstein: macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy in children (according to the literature). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 88-94 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-88-94

О.П. Григорьева, Н.Д. Савенкова, К.А. Папаян, Н.Ю. Наточина, В.М. Сидоренко*

МУН9-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИНДРОМ EPSTEIN: МАКРОТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ, НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

O.P. Grigoreva, N.D. Savenkova, K.A. Papayan, N.Y. Natochina, V.M. Sidorenko

MYH9-ASSOCIATED SYNDROME EPSTEIN: MACROTHROMBOCYTOPENIA, SENSORINEURAL HEARING LOSS, NEPHROPATHY IN CHILDREN (ACCORDING TO THE LITERATURE)

Department Faculty pediatrics Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В статье представлен обзор литературы по клиническим, морфологическим, молекулярно-генетическим особенностям МУН9-ассоциированного синдрома Epstein, протекающего с макротромбоцитопенией, нейросенсорной тугоухостью, нефропатией. Обсуждены клиничко-генетические варианты, особенности течения, лечения и прогноза МУН9-ассоциированного синдрома Epstein у детей. Описано клиническое наблюдение МУН9-ассоциированного синдрома Эпштейна у мальчика 8 лет.

Ключевые слова: наследственная макротромбоцитопения, МУН9-ассоциированный синдром Эпштейна, дети

ABSTRACT

The article presents literature data on clinical and morphological manifestations of MYH9-associated Epstein syndrome, flowing with macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy. The pathogenetic foundations, clinical features, course, treatment and prognosis of MYH9-associated Epstein syndrome in children are discussed. The paper presents clinical observation confirmed by molecular genetic study MYH9-associated Epstein syndrome in an 8-year-old boy.

Key words: inherited macrothrombocytopenia, MYH9-associated Epstein syndrome, children

Синдром Эпштейна (Epstein syndrome), OMIM 153650, МКБ-10 – D69.4 [1, 2], синонимы: макротромбоцитопения с нефропатией и глухотой, синдром Альпорта с макротромбоцитопенией. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу со спорадическими мутациями de novo. Частота встречаемости синдрома 1: 400 000 – 1: 300 000 новорожденных. Развитие синдро-

* Григорьева О.П. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. Тел.: 416-52-86, E-mail: opgrigoreva@mail.ru

ма Эпштейна связано с мутацией в гене МУН9 (nonmuscle myosin heavy chain 9), кодирующем синтез тяжелой цепи немышечного миозина-IIA (heavy chain nonmuscle myosin, НММ-IIA) [3–5].

Впервые С.Я. Epstein et al. (1972) описали синдром у членов двух семей, характеризующийся макротромбоцитопенией, нефритом и глухотой [2, 3]. В 1976 году К.Р. Parsa, D.B.N. Lee, L. Zamboni, R.J. Glasscock сообщили об очередной семье с триадой симптомов нефрит, глухота, тромбоцитопения [2, 3]. Проведенная электронная микро-

скопия мегакариоцитов позволила предположить авторам, что появление гигантских тромбоцитов связано с дегенеративными процессами в мегакариоцитарном ростке, приводящим к регрессии ядра и фрагментации цитоплазмы [2, 3].

C. Arrondel, N. Vodovar, B. Knebelmann et al. (2001) впервые доказали связь мутации в гене MYH9 на хромосоме 22q12 и развитие синдрома Эпштейна [6]. Кроме синдрома Эпштейна, с мутациями в гене MYH9 ассоциировано развитие аномалии Мея – Хегглина, синдрома Фехтнера, синдрома Себастьяна [3–5, 7, 8].

M. Seri, A. Pecci, F. Di Bari (2003) введен термин MYH9-ассоциированное заболевание, объединивший описанные в разное время и разными авторами четыре схожих синдрома в единую нозологическую группу MYH9-ассоциированных тромбоцитопений [9].

Особенности поражения органов и систем при синдромах представлены в табл. 1.

Клинические проявления тромбоцитопении, геморрагического синдрома, нефропатии, нейросенсорной глухоты при синдроме Epstein варьируются у членов одной семьи и даже у пациентов с одинаковой мутацией. Макроформы тромбоцитов (диаметр более 3,7 мкм и/или более 40% тромбоцитов с диаметром свыше 3,9 мкм) присутствуют у всех носителей мутаций в гене MYH9 [5, 7]. Для определения количества и размеров тромбоцитов проводят их визуальный подсчет в мазках крови при световой микроскопии. У 15–84% пациентов с MYH9-ассоциированной тромбоцитопенией в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, обнаруживают специфические цитоплазматические включения (белковые агрегаты аномального белка НММ-IIA), похожие на тельца Деле [5–7].

В литературе имеются единичные описания угрожающих жизни кровотечений у пациентов с MYH9-ассоциированной тромбоцитопенией [5, 7]. R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. (2015) сообщают о развитии у пациентов с макроцитопенией спонтанных внутричерепных кровоизлияний [7, 8].

У большинства геморрагический синдром представлен экхимозами, кровотечениями после хирургических манипуляций, травм, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов, крайне редко встречается изолированное возникновение петехий. У женщин с MYH9-ассоциированной тромбоцитопенией часто устанавливают меноррагию [5, 7, 8].

Нейросенсорная тугоухость развивается в 60–90% у пациентов в возрасте от 10 до 60 лет. По данным A. Savoia, A. Pecci (2008), потерю слуха у 36% пациентов диагностируют в возрасте до 20 лет, у 33% – от 20 до 40 лет и у 31% – после 40 лет. У большинства пациентов тяжесть нейросенсорной тугоухости прогрессирует со временем [4, 5].

Взаимосвязь между генотипом и фенотипом является особенно важной в реализации нефрологической патологии. Пациенты с мутацией моторного домена белка MYH9 имеют более высокий риск развития тяжелых проявлений нефропатии, чем с мутацией в хвостовом домене. По данным D. Galeano, L. Zanoli, L. Vincenzo et al. (2017), прогрессирующее течение нефропатии с нарушением функции почек устанавливают в 73% случаев [10].

A. Pecci, E. Panza, N. Pujol-Moix et al. (2008) сообщают, что у всех пациентов с мутациями моторного домена развивается протеинурия в возрасте до 40 лет, у пациентов с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) повышение креатинина отмечено к 26 годам [8, 10].

По результатам генетического исследования у 7 корейских пациентов, K.N. Han, H. Lee, H.G. Kang et al. (2011) пришли к заключению, что мутации моторного домена и отягощенный семейный анамнез являются факторами риска развития тяжелого поражения почек при MYH9-ассоциированном заболевании [10].

Прижизненное морфологическое исследование биоптата почек связано у пациентов с MYH9-ассоциированным заболеванием с высоким риском кровотечений вследствие тромбо-

Таблица 1 / Table 1

Поражение органов и систем у детей с MYH9-ассоциированной макротромбоцитопенией [4,5]
Organs and systems involvement in children with MYH9-associated macrothrombocytopenia [4, 5]

MYH9-ассоциированная тромбоцитопения	Клинические проявления
Синдром Эпштейна	- макротромбоцитопения - нейросенсорная тугоухость - нефропатия
Аномалия Мея – Хегглина	- макротромбоцитопения - наличие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах
Синдром Фехтнера	- макротромбоцитопения - наличие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах - нейросенсорная тугоухость - нефропатия - катаракта
Синдром Себастьяна	- макротромбоцитопения - наличие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах

цитопении, поэтому редко прибегают к биопсии почки. G.M. Ghiggeri, G. Caridi, U. Magrini et al. (2003) [11] приводят редкое описание результатов прижизненной нефробиопсии у 2 пациентов с ранним развитием тяжелой протеинурии и нарушением функции почек. Морфологическое светооптическое исследование биоптатов у одного пациента выявило тубулоинтерстициальный фиброз с расширением и атрофией канальцев, ассоциированный с гломерулосклерозом, при электронной микроскопии специфических изменений не зарегистрировано. У второго пациента с нефротическим синдромом светооптическое исследование биоптатов не выявило изменений, при электронной микроскопии зарегистрированы очаговое и сегментарное сглаживание подоцитов, утрата щелевых диафрагм, отсутствие структурных изменений гломерулярной базальной мембраны [11].

K. Althaus, A. Greinacher (2008) [7] описывают мутации в 40 экзонах гена MYH9 и связанные с ними клинические проявления (табл. 2).

Доказано что, ген MYH9 участвует, по меньшей мере, в трех морфологически различных формах фокально-сегментарного гломерулосклероза: глобальном, характеризующимся всеобщим склерозом клубочков и фиброзом интерстиция, идиопатическом – с истощением гломерулярных подоцитов, и ВИЧ – ассоциированном с пролиферацией подоцитов [10].

Новые исследования продемонстрировали наличие корреляции между клинически диагностированной диабетической нефропатией и полиморфизмом единичных нуклеотидов MYH9. Сообщается, что до 16% афроамериканцев с сахарным диабетом II типа и нефропатией имеют прочную связь с полиморфизмами гена MYH9 [12, 13]. Развитие терминальной стадии хронической почечной недоста-

Таблица 2/ Table 2

Мутации при MYH9-ассоциированной тромбоцитопении и связанные с ними клинические проявления [7]

Mutations in MYH9-associated macrothrombocytopenia and related clinical manifestations [7]

Экзон	Мутация	Количество семей	Тромбоцитопения	Нарушения слуха	Поражение почек	Катаракта
1	N93K	2	У всех	0	0	0
1	A95T	1	У всех	0	0	0
1	S96L	4	У всех	3	3	0
10	K371N	1	У всех	0	0	0
16	R702C	7	У всех	7	7	3
16	R702H	4	У всех	4	4	1
16	R705H	1	У всех	1	Нет данных	Нет данных
16	Q706E	1	У всех	Нет данных	Нет данных	Нет данных
16	R718W	1	У всех	1	1	1
24	E1066-A1072del	1	У всех	0	0	1
25	V1092-R1162del	1	У всех	0	1	0
25	D1114P	1	У всех	0	1	0
26	T1155A	1	У всех	1	1	1
26	T1155I	5	У всех	0	0	0
26	R1165C	5	У всех	2	2	2
26	R1165L	2	У всех	2	2	0
26	L1205-Q1207del	1	У всех	0	0	0
30	R1400W	1	У всех	0	1	0
30	D1424Y	2	У всех	1	1	1
30	D1424N	13	У всех	8	4	4
30	D1424H	3	У всех	2	1	1
30	D1447V	1	У всех	Нет данных	Нет данных	Нет данных
31	V1516L	1	У всех	Нет данных	1	1
37	I1816V	1	У всех	1	1	0
38	E1841K	20	У всех	0	5	1
40	G1924fs	1	У всех	Нет данных	Нет данных	Нет данных
40	D1925fs	1	У всех	0	0	0
40	P1927fs	1	У всех	0	0	0
40	R1933fs	1	У всех	0	0	0
40	R1933X	14	У всех	14	1	0
40	E1945	2	У всех	0	2	0

точности в популяции афроамериканцев в 40–45% случаев связано с мутациями МҮН9 [12, 13].

B.I. Freedman, J.C. Edberg, M.E. Comeau et al. (2010) [13] демонстрируют результаты исследования семи однонуклеотидных полиморфизмов МҮН9 и риска развития волчаночного нефрита в трех группах афроамериканцев. Результаты исследования демонстрируют отсутствие связи между мутацией МҮН9 и развитием волчаночно-го нефрита в популяции афроамериканцев.

C.P. Lin, I. Adrianto, C.J. Lessard et al. (2012) [15] приводят данные, подтверждающие связь полиморфизма области МҮН9 с развитием волчаночного нефрита в популяции американцев европейского происхождения и отсутствие данной закономерности для других этнических групп (афроамериканцы).

Тяжесть поражения почек при синдроме Эпштейна, характеризующегося макротромбоцитопенией, обусловлена выраженностью протеинурии и морфологическим вариантом, наличием или отсутствием гематурии, неблагоприятным течением с исходом в ХБП и необходимостью заместительной почечной терапии диализом [15].

D. Galeano, L. Zanolli, L. Vincenzo et al. (2017) [10] представляют клинические варианты поражения почек у пациентов с МҮН9-ассоциированной макротромбоцитопенией, которые характеризуются нефротическим синдромом, редкой у детей и подростков идиопатической C1q-нефропатией, диабетической нефропатией, волчаночным нефритом.

При МҮН9-ассоциированном синдроме с макротромбоцитопенией, экхимозами, кровотечениями важное значение имеют профилактика травм и ассоциированных с ними кровотечений, исключение приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов [4–9].

При развитии тяжелого кровотечения вследствие травмы, операции рекомендуют внутривенные инфузии тромбоконцентрата или эптаког альфа (рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa) [5, 10].

При протеинурии и нефротическом синдроме пациентам рекомендуют нефропротективную терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) [5, 7, 8].

В случаях исхода нефропатии в ХБП проводится заместительная почечная терапия методом диализа и трансплантации почки [10, 16]. J. Hashimoto, Y. Hamasaki, T. Yanagisawa et al. (2015) сообщили об успешной трансплантации почки у пациента с синдромом Эпштейна и нефропатией, прогрессирующей в терминальную уремию [16].

Представляем описание МҮН9-ассоциированного синдрома Эпштейна, протекающего с макротромбоцитопенией, экхимозами, кровотечениями, высокочастотной нейросенсорной тугоухостью, нефропатией, что представляет научный и практический интерес в связи с крайней редкостью подобных наблюдений в педиатрической нефрологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик К., 8 лет (12.11.2009 г. рождения) поступил впервые в плановом порядке в нефрологическое отделение клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Родители ребенка предъявляли жалобы на возникновение экхимозов спонтанно и при незначительной травме, рецидивирующие носовые кровотечения, изменения в анализах мочи. Наследственность неотягощена по заболеваниям, сопровождающимся тромбоцитопенией, глухотой, патологией органов мочевой системы.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках, токсикозом первой половины беременности, кольпитом неустановленной этиологии, ОРВИ, пиелонефритом во второй половине беременности. Роды в срок, масса тела ребенка при рождении 3064 г, длина – 51 см, оценка по шкале Апгар 5 – 6 баллов. Дети от первой и третьей беременности здоровы. Из анамнеза заболевания установлено, что с 6 мес рецидивируют носовые кровотечения, с 1 года выявлены экхимозы полихромные, полиморфные, возникающие спонтанно или при незначительной травме. Ребенок не обследован. Впервые патология в анализах мочи (гематурия) выявлена при плановом обследовании у ребенка в 5 лет, тромбоцитопения ($Tr - 55 \times 10^9/l$) в 5 лет 11 мес.

При госпитализации ребенка (5 лет 11 мес) в педиатрическое (пульмонологическое) отделение клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по поводу обструктивного бронхита установлены гипериммуноглобулинемия IgE, тромбоцитопения ($Tr - 29 \times 10^9/l$), эозинофилия, гематурия, протеинурия – 1,98 г/сут, в разовых порциях утренней мочи до 4,3 г/л, вирусурия VEB. Установлен клинический диагноз: обструктивный бронхит ДН1. Вирусассоциированный гломерулонефрит с гематурией, протеинурией, с сохранной функцией почек. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура? Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwarz – 137 мл/мин. Начата терапия глюкокортикоидными гормонами (преднизолон) в стандартизированной мак-

симальной дозе 2 мг/кг/сут продолжительностью 8 нед.

С целью углубленного обследования по поводу тромбоцитопении ребенок обследован в СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1». Коагулограмма – без патологии; комплементзависимый тромбоцитоллиз – 31%; реакция Кумбса – отрицательная.

Выполнена пункция костного мозга. Миелограмма – пунктаты с нормальным и умеренно сниженным содержанием клеточных элементов. Миелоидный росток в пределах нормы, в части клеток скудность специфической зернистости. Количество бластов на верхней границе нормы. Эритроидный росток в пределах нормы, представлен нормобластами. Мегакариоцитарный росток достаточный, представлен мезо- и макрогенерациями с выраженной скудностью специфической зернистости в цитоплазме, часть клеток деятельные, отделяющие по 5–10 тромбоцитов в макрогенерациях. Умеренная эозинофильная реакция, представлена всеми переходными формами. Патологических клеток не обнаружено. В гемограмме тромбоциты $2 \times 10^9/\text{л}$, в мазке крови по Фонио – 28 тыс./мкл, отмечаются макроформы тромбоцитов. Протеинурия до 1,8 г/л, цилиндрурия, гематурия (умеренно все поля зрения). Учитывая прогрессирование тромбоцитопении ($\text{Tr} = 2 \times 10^9/\text{л}$), проведены три внутривенные инфузии иммуноглобулина человеческого нормального («Габриглобин® – IgG), и три пульс-терапии внутривенно метилпреднизолоном, преднизолонотерапия в стандартном режиме 2 мг/кг/сут. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном у мальчика впервые отмечено повышение артериального давления до 129/89 мм рт. ст., назначена антигипертензивная терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (капотен 75 мг/сут). После проведенной терапии количество тромбоцитов не изменилось ($\text{Tr} 1\text{--}15$ тыс./мкл). Гематологом предположен генетический синдром с дефектом в гене MYH9 .

В 6 лет 4 мес мальчик обследован в ФГБУ «РДКБ» Минздрава России (Москва). Выявлены множественные экхимозы различной степени давности на туловище, конечностях, гематомы в поясничной области (постравматические). Зарегистрированы подъемы артериального давления до 150/100 мм рт. ст., в антигипертензивную терапию включены ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (энап 5 мг/сут) и блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан 2,5 мг/сут).

По данным аудиометрии выявлена двусторонняя высокочастотная сенсоневральная тугоухость. Установлены: по результатам клинического анализа крови тромбоцитопения ($\text{Tr} 6\text{--}1 \times 10^9/\text{л}$); мазков крови по Фонио ($13,86\text{--}8,90 \times 10^9/\text{л}$) – гигантские тромбоциты размерами 6–9 микрон, насыщенные альфа-гранулами. Наличия включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах, не установлено. Сохранялись проявления нефропатии с гематурией, протеинурией (3,6 г/сут).

В лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России старшим научным сотрудником И.В. Мерсияновой для определения мутации выполнено прямое секвенирование по Сенгеру. В экзоне 2 обнаружена мутация $\text{c.287C>T}(\text{TCG>TTG})$, приводящая к замене аминокислоты $\text{p.Ser96Leu}(\text{S96L})$. Установлен диагноз: врожденная тромбоцитопения с макротромбодистрофией в сочетании с патологией почек, органов слуха, обусловленная мутацией в гене MYH9 .

В последующем ребенок неоднократно был госпитализирован по месту жительства в связи с рецидивирующими носовыми кровотечениями, повышением артериального давления до 160/125 мм рт. ст.

В возрасте 8 лет мальчик обследован в нефрологическом отделении клиники СПбГПМУ. Обращают на себя внимание на коже туловища, конечностей единичные экхимозы различной степени давности, кровотечения из носа; тромбоцитопения ($\text{Tr} 75\text{--}47\text{--}27 \times 10^9/\text{л}$), в мазке крови по Фонио ($36 \times 10^9/\text{л}$). Выявлен симптомокомплекс нефротического синдрома (протеинурия 1,9–6,0 г/сут, гипоальбуминемия 23,4 г/л, гиперлипидемия) с гематурией, артериальной гипертензией. Функция почек сохранна: СКФ по формуле Schwarz 138,68 мл/мин. Изменений показателей ренина, альдостерона, паратормона не выявлено. При офтальмологическом обследовании катаракты не установлены.

На основании характерных клинико-лабораторных проявлений (сочетание макротромбоцитопении, высокочастотной нейросенсорной тугоухости, нефропатии с нефротическим синдромом, гематурии, артериальной гипертензии) и молекулярно-генетического исследования (мутация в экзоне 2, моторный домен гена MYH9) установлен диагноз MYH9 -ассоциированный синдром Эпштейна (Epstein). В результате преднизолонотерапии, противовирусной, иммуностимулирующей терапии (препаратами виферон в свечах, гриппферон, анаферон) отмечено сни-

жение протеинурии, гематурии, исчезновение вирусии VEB у ребенка. Получает антигипертензивную терапию двумя препаратами блокаторов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II с положительным эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили обзор литературы по МҮН9-ассоциированной наследственной тромбоцитопении, которая проявляется клиническими синдромами Фехнера, Эпштейна, Мея–Хеглина, Себастьяна [1–7]. Эти МҮН9-ассоциированные синдромы объединяют тромбоцитопения с большими или гигантскими тромбоцитами, кровотечения, экхимозы и различают наличие включений в нейтрофилах, клинические проявления нейросенсорной тугоухости, нефропатии и/или катаракты, что представлено в табл. 1 [5, 7].

Е.В. Сунцова и соавт. (2017) в отечественной педиатрической гематологии подробно описывают данные литературы по МҮН9-ассоциированной тромбоцитопении и клиническое наблюдение ребенка [5]. Нами представлено клиническое наблюдение редкого наследственного синдрома Эпштейна (Epstein) у мальчика 8 лет. С момента первого описания С.Д. Epstein (1972) [2, 3] в Италии зарегистрировано 180 случаев, в Германии – 101 случай [4, 7].

Диагноз МҮН9-ассоциированного синдрома Эпштейна у пациента установлен на основании сочетания макротромбоцитопении, высококачественной нейросенсорной тугоухости, нефропатии с нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией, мутации гена МҮН9. Установленная у нашего пациента мутация, по литературным данным, является одной из наиболее часто встречаемых [5, 7]. У пациента не обнаружена катаракта. Исследование показало отсутствие включений, похожих на тельца Деле в нейтрофилах, что позволило исключить МҮН9-ассоциированные синдромы Фехнера, Мея–Хеглина, Себастьяна.

Данные литературы указывают на то, что мутации моторного домена гена МҮН9 связаны с высоким риском развития тяжелых нефрологических проявлений [10]. Серьезный прогноз в представленном клиническом наблюдении обуславливают наличие макротромбоцитопении с тяжелыми кровотечениями, экхимозами, нейросенсорной тугоухости, ранний возраст манифестации нефропатии с протеинурией, достигающей уровня нефротического синдрома, артериальной гипертензией.

Особенностью случая является наличие у па-

циента наследственной аутосомно-доминантной тромбоцитопении, гигантских тромбоцитов, тугоухости, нефропатии, отсутствие включений в нейтрофилах и катаракты, что характерно для синдрома Эпштейна (Epstein). Синдром Эпштейна – наследственная макротромбоцитопения с мутацией гена МҮН9 подтверждена молекулярно-генетическим исследованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представили данные литературы о клинико-морфологических особенностях нефропатии при редком аутосомно-доминантном МҮН9-ассоциированном синдроме Эпштейна (Epstein). Мы описали клиническое наблюдение пациента с МҮН9-ассоциированным синдромом Эпштейна (Epstein), протекающим с макротромбоцитопенией, нейросенсорной тугоухостью, нефропатией с нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией и сохранной функцией почек. По данным литературы, нефропатия при синдроме Эпштейна имеет серьезный прогноз вследствие прогрессирования в ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. <http://mkb-10.com>. [International Classification of Diseases and Related Health Problems. <http://mkb-10.com>. (in Russ)]
2. OMIM/#153650/Epstein syndrome; Epstns <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/153650>
3. Epstein syndrome. http://www.orpha.net/consor/cgibin/Epstein_syndrome
4. Savoia A, Pecci A. MYH9-related disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2008 Nov 20 [updated 2015 Jul 16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2689/> PMID: 20301740
5. Сунцова ЕВ, Калинина МП, Аксёнова МЕ и др. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене МҮН9. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 1(16): 40–48. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48 [Suncova EV, Kalinina MP, Aksjonova ME i dr. Nasledstvennaja trombocitopenija, associirovannaja s mutaciej v gene MYH9. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2017; 1(16): 40–48] DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48
6. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): 65–74
7. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2009; 35(2): 189–203. DOI: 10.1055/s-0029-1220327
8. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al, eds. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015
9. Seri M, Pecci A, Di Bari F et al. MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine* 2003; 82: 203–215
10. Galeano D, Zanolli L, Vincenzo L et al. Malattie renali

correlate al gene MYH9. *Giornale Italiano di Nephrologia* 2017; 34(2):40–57

11. Ghiggeri GM, Caridi G, Magrini U et al. Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechtner syndrome). *Am J Kidney diseases* 2003; 41(1): 95–104

12. Matsha TE, Masconi K, Yako YY et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain gene (MYH9) are associated with lower glomerular filtration rate in mixed ancestry diabetic subjects from South Africa. *PLOS ONE* 2012; 7(12): e52529. DOI: 10.1371/journal.pone.0052529

13. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. Official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2009; 24 (11): 3366–3371 doi:10.1093/ndt/ gfp316

14. Freedman BI, Edberg JC, Comeau ME et al. The non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) is not associated with lupus nephritis in African Americans. *Am J Nephrol* 2010; 32:66–72. DOI: 10.1159/000314688

15. Lin CP, Adrianto I, Lessard CJ et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. *Genes and Immunity* 2012; 13(3): 232–238. MEDLINE ID: mdl-22189356

16. Hashimoto J, Hamasaki Y, Yanagisawa T et al. Successful kidney transplantation in Epstein Syndrome with antiplatelet antibodies and donor – specific antibodies: A Case Report. *Transplant Proc* 2015; 47(8): 2541–2543 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.09.010>

Сведения об авторах:

Григорьева Ольга Павловна, канд. мед. наук
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, ассистент кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86, моб. тел. 8-911-821-44-20, E-mail: opgrigoreva@mail.ru
Olga P. Grigoreva MD, PhD
Affiliations: 194100, St-Petersburg, Lytovskay st., 2, build. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Assistant of the department of faculty pediatric. Phone (812) 416-52-86, E-mail: opgrigoreva@mail.ru

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая ка-

федрой факультетской педиатрии. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Lytovskay st., 2, build. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Head of the department of faculty pediatric. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Доц. Папаян Карина Альбертовна, канд. мед. наук

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86, E-mail: Payayan@inbox.ru

Associate professor Karina A. Papayan MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 194100, Saint-Petersburg, 2 Lytovskay st. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, department Faculty pediatrics. Tel. 416-52-86, E-mail: Payayan@inbox.ru

Доц. Наточина Наталья Юрьевна, канд. мед. наук

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, каф. факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86, E-mail: smallnatally@mail.com

Associate professor Natalya V. Natochina MD, PhD

Affiliations: 194100, Saint-Petersburg, 2 Lytovskay st. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, department Faculty pediatrics. Tel. 416-52-86, E-mail: smallnatally@mail.com

Сидоренко Валерия Михайловна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, студентка VI курса. E-mail: helloy1995@mail.ru

Valeria M Sidorenko

Affiliations: Student of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, 2 Lytovskay st., student. E-mail: helloy1995@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.01.2018

Принята в печать: 22.03.2018

Article received: 20.01.2018

Accepted for publication: 22.03.2018