© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-79-84
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-79-84

М.Е. Аксенова[1,2], Е.В. Сунцова[2]

ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА *MYH9:* ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ТЕРАПИЯ

[1]Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, [2]Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва, РФ

Спектр *MYH9*-ассоциированных болезней представлен синдромальными и несиндромальными формами, развитие которых обусловлено мутацией гена *MYH9*, кодирующего тяжелую цепь немышечного миозина IIA (heavy chain of nonmuscle myosin IIA, HMM-IIA). HMM-IIA осуществляет магний-зависимый гидролиз АТФ и связь с актином, участвуя в клеточных процессах, сопряженных с изменением цитоскелета. Тканевая специфичность HMM-IIA определяет спектр клинических проявлений заболевания. *MYH9*-ассоциированное заболевание – редкая аутосомно-доминантная болезнь, проявляющаяся врожденной тромбоцитопенией, вариабельно сочетающейся с прогрессирующими нейросенсорной тугоухостью, протеинурической нефропатией и пресенильной катарактой. В $^1/_3$ случаев заболевание обусловлено спорадическими мутациями гена *MYH9* и парентальным соматическим или герминальным мозаицизмом. Диагностика болезни основана на выявлении макроцитарной тромбоцитопении в мазке периферической крови, специфических телец в цитоплазме нейтрофилов при проведении иммунофлюоресцентного анализа, а также молекулярно-генетическом исследовании в сомнительных случаях. Наличие негематологических симптомов заболевания у пациента или наследственный характер тромбоцитопении делает диагноз более вероятным. *MYH9*-ассоциированное заболевание характеризуется наличием значимых генотип-фенотипических корреляций, что позволяет определять индивидуальный прогноз пациентов. Наряду с синдромальным вариантом болезни мутация *MYH9* обусловливает развитие несиндромальных форм – врожденной макроцитарной тромбоцитопении и нейросенсорной тугоухости 19-го типа. Правильная и своевременная диагностика *MYH9*-ассоциированного заболевания необходима для выбора адекватной тактики ведения и определения прогноза пациентов.

Ключевые слова: *MYH9-ассоциированная болезнь, тяжелая цепь немышечного миозина, макроцитарная тромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз.*

Цит.: *М.Е. Аксенова, Е.В. Сунцова. Заболевания, ассоциированные с мутацией гена MYH9: этиология, патогенез, клинические проявления, терапия. Педиатрия. 2019; 98 (5): 79–84.*

M.E. Aksenova[1,2], E.V. Suntsova[2]

DISEASES ASSOCIATED WITH THE *MYH9:* GENE MUTATION: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, THERAPY

[1]Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; [2]National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Контактная информация:
Аксенова Марина Евгеньевна – к.м.н., вед. научн. сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек, врач-нефролог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-21-83, **E-mail:** maksyonova@pedklin.ru
Статья поступила 23.07.19, принята к печати 20.09.19.

Contact Information:
Aksenova Marina Evgenievna – candidate of medical sciences, leading scientific employee of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Department, nephrologist of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-21-83, **E-mail:** maksyonova@pedklin.ru
Received on Jul. 23, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

The spectrum of *MYH9*-associated diseases is represented by syndromic and non-syndromic forms. Disease development is caused by which encodes the heavy chain of nonmuscle myosin IIA, HMM-IIA. HMM-IIA carries out magnesium-dependent ATP hydrolysis and binding to actin, participating in cellular processes associated with cytoskeleton change. Tissue specificity of NMM-IIA determines the spectrum of disease clinical manifestations. *MYH9*-associated disease is a rare autosomal dominant disease, manifested by congenital thrombocytopenia, variablely combined with sensorineural hearing loss, proteinuric nephropathy and presenile cataract. In $^1/_3$ of the cases, the disease is caused by sporadic mutations of the *MYH9* gene and parenteral somatic or germinal mosaicism. Disease diagnosis is based on the detection of macrocytic thrombocytopenia in peripheral blood smear, specific bodies in neutrophil cytoplasm during immunofluorescence analysis and molecular genetic studies in doubtful cases. The presence of non-hematological symptoms of the disease in the patient or the hereditary nature of thrombocytopenia makes the diagnosis more probable. *MYH9*-associated disease is characterized by the presence of significant genotype–phenotypic correlations, which allows to determine the individual prognosis of patients. Along with the syndromic variant of the disease, the *MYH9* mutation causes the development of non-syndromic forms: congenital macrocytic thrombocytopenia and sensorineural hearing loss of the 19th type. Correct and timely diagnosis of *MYH9*-associated disease is necessary for appropriate management tactics and prognosis of patients.

Keywords: *MYH9-associated disease, non-muscle myosin heavy chain, macrocytic thrombocytopenia, sensorineural hearing loss, nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis.*

Quote: *M.E. Aksenova, E.V. Suntsova. Diseases associated with the myh9 gene mutation: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, therapy. Pediatria. 2019; 98 (5): 79–84.*

Заболевания, ассоциированные с мутацией гена *MYH9* (ch22q12.3) – группа редких аутосомно-доминантных болезней, включающих синдромальные и несиндромальные формы. Синдромальные формы, известные ранее в литературе как синдромы Себастьяна (MIM 605249), Эпштейна (MIM 153650), Фехтнера (MIM 153640), аномалия Мея–Хегглина (MIM 155100), проявляющиеся тромбоцитопенией в вариабельном сочетании с нейросенсорной тугоухостью, нефропатией, пресенильной катарактой, с 2003 г. рассматриваются как одно заболевание (MIM 155100) [1]. К несиндромальным формам, обусловленным мутациями *MYH9*, относятся врожденная тромбоцитопения и нейросенсорная тугоухость типа 19 (MIM 603622). Кроме того, в настоящее время известно, что нуклеотидный полиморфизм *MYH9* (G/C/C/T; rs4821480, rs2032487, rs4821481, rs3752462) ассоциируется с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза у людей негроидной расы [2, 3].

Ген *MYH9* (nonmuscle myosin heavy chain 9) кодирует тяжелую цепь немышечного миозина IIA (heavy chain of nonmuscle myosin IIA, HMM-IIA). Миозин относится к семейству моторных белков, связывающихся с актином и продуцирующих механическую силу путем магний-зависимого гидролиза АТФ [4, 5]. Класс II семейства миозина включает мышечный миозин, генерирующий сокращение гладких и поперечнополосатых мышечных клеток, и немышечный миозин, участвующий в процессах, требующих энергетических затрат и изменения актинового цитоскелета: цитокинез, клеточная миграция, поляризация, адгезия, поддержание клеточной формы, передача клеточных сигналов [4, 5].

Существует несколько изоформ немышечного миозина II типа (IIA, IIB, IIC), отличающихся строением полипептидов тяжелых цепей и кодируемых генами *MYH9, MYH10, MYH14* [4, 5]. Отмечается выраженная тканевая специфичность экспрессии изоформ немышечного миозина: в большинстве клеток экспрессируется несколько изоформ, а в определенных клеточных типах – один [4, 5]. Так, в гранулоцитах, мегакариоцитах выявляется экспрессия только HMM-IIA, в то время как в эритроидных, лимфоидных и моноцитарных клетках крови – HMM-IIA и HMM-IIB. Показано, что в почках, хрусталике глаза и органах слуха эмбриона превалирует экспрессия HMM-IIA в сочетании как минимум с еще одной из изоформ немышечного миозина, а в тканях сердца и мозга выявляется преимущественно HMM-IIB. Изоформы немышечного миозина выполняют одинаковую функциональную роль, но имеют разную способность гидролизировать АТФ и связывать актин. Таким образом, тканевое распределение и функциональные особенности разных изоформ немышечного миозина определяют клиническую картину заболеваний, ассоциированных с мутациями кодирующих их генов. Так, мутация гена *MYH9*, кодирующего синтез HMM-IIA, у всех пациентов будет проявляться нарушением мегакариоцитарного ростка, а поражение органов слуха, зрения и почек может варьировать.

Немышечный миозин HMM-IIA – гексомер, образованный гомодимерами тяжелых цепей, двумя регуляторными легкими цепями, контролирующими активность миозина, и двумя эссенциальными легкими цепями, стабилизирующими структуру тяжелых цепей. Тяжелая цепь имеет три домена: 1) N-концевой домен состоит из глобулярной моторной части, которая взаимодействует с актином и генерирует энергию через гидролиз АТФ; 2) промежуточный домен обеспечивает связь с легкими цепями и контролирует

силу передачи сигнала, генерируемого моторным доменом; 3) хвостовой или С-концевой домен отвечает за димеризацию тяжелых цепей и формирование функциональных филаментов [4–6].

Ген *MYH9* состоит из 41 экзона, 40 из которых являются кодирующими: 2–19-й экзоны кодируют синтез моторного домена, 20-й экзон – промежуточный, 21–40-й экзоны – хвостового домена, 41-й экзон кодирует неспиральный С-конец мотопротеина. На настоящий момент идентифицировано более 80 мутаций гена *MYH9*, большинство из которых является миссенс-мутациями, кодирующими протеины моторного и спиральной катушки хвостового доменов [6]. Приблизительно 70% всех мутаций приходится на мутации в 6 экзонах (2, 17, 27, 31, 39, 41). Согласно литературным данным, у $^1/_3$ пациентов отмечается спонтанное возникновение мутаций *MYH9*, несколько случаев возникновения заболевания были объяснены соматическим или герминальным мозаицизмом у клинически здоровых родителей; хотя можно предположить, что такой вариант наследования встречается гораздо чаще и остается недиагностированным [7, 8].

Известно, что пациенты с синдромальной формой, обусловленной мутацией гена *MYH9*, имеют врожденную макроцитарную тромбоцитопению (ранний, постоянный признак болезни), вариабельно сочетающуюся с нейросенсорной тугоухостью, прогрессирующей нефропатией и пресенильной катарактой. На основе анализа данных большой когорты пациентов с *MYH9*-ассоциированным заболеванием (255 пациентов из 121 семьи) было показано, что экстрагематологический фенотип в значительной мере зависит от характера генетической мутации [9]. Так, миссенс-мутации p.R702C и p.D1424H ассоциируются с высоким риском развития всех негематологических проявлений заболевания, в то время как для p.R1165 характерна только нейросенсорная тугоухость. Пациенты с p.E1841K, p.D1424N и делециями в С-терминальной области редко имеют экстрагематологические признаки заболевания. Мутации гена в моторном домене (экзоны 2, 17) ассоциируются также с более тяжелой степенью тромбоцитопении [9]. Ранее мы описывали клиническое наблюдение за пациентом 9 лет с миссенс-мутацией во 2-м экзоне гена *MYH9* (c.287C>T, TCG>TTG, p.Ser96Leu (S96L), rs121913657), у которого тромбоцитопения ($30–60 \cdot 10^9$/л) была случайно выявлена на 1-м году жизни, а типичный клинический фенотип *MYH9*-ассоциированной болезни (исключая пресенильную катаракту) развился к 5 годам [10].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что мутации в моторном домене ведут к разной степени снижения гидролиза АТФ: мутация p.R702C приводит к уменьшению активности АТФ-азы до 25%, p.N93K – до 4% от нормы [11]. В то время как мутации в хвостовом отделе немышечного миозина нарушают конформацию молекулы и способность формировать филаменты. Мутантный белок теряет растворимость и легко агрегируется, образуя патогномоничные для заболевания нейтрофильные включения (Döhle-подобные тельца), выявляемые методом иммунофлюоресценции практически у всех пациентов (100% чувствительность и 95% специфичность метода) [12].

MYH9-ассоциированная болезнь – наиболее частая причина наследственной тромбоцитопении: согласно данным итальянского реестра пациентов с наследственными тромбоцитопениями, ее расчетная распространенность составляет около 3:1 000 000 [13]. Развитие макротромбоцитопении связано с нарушением поздней стадии формирования тромбоцитов – фрагментации мегакариоцитов и протромбоцитов [12]. Степень тяжести геморрагического синдрома, как правило, коррелирует с глубиной тромбоцитопении [12–14]. Геморрагические проявления варьируют от легкого образования синяков, кровотечений после хирургических манипуляций, травм, приема препаратов, нарушающих агрегацию тромбоцитов, до спонтанных кровотечений. Угрожающие жизни кровотечения развиваются очень редко. Меноррагия – наиболее частое проявление тромбоцитопении у женщин, описанное в 43% случаев [9, 15]. Хотя частота кровотечений во время беременности и в послеродовый период у женщин с мутацией гена *MYH9* соответствует средней популяционной, важно определять индивидуальный риск геморрагических осложнений, исходя из предшествующего анамнеза и уровня тромбоцитов в крови, а также помнить, что в 50% случаев новорожденные могут наследовать тромбоцитопению и иметь риск спонтанных кровотечений.

Терапия тромбоцитопении при *MYH9*-ассоциированной болезни включает соблюдение общих рекомендаций, направленных на профилактику кровотечений: пациентам необходимо избегать травмоопасных ситуаций, приема препаратов, нарушающих коагуляцию и агрегацию тромбоцитов, тщательно соблюдать гигиену полости рта с целью предотвращения гингивальных кровотечений и стоматологических вмешательств [12, 16]. При умеренном кровотечении может быть эффективна местная терапия: тампонирование, ушивание ран, использование давящих повязок и тампонов, пропитанных транексамовой или аминокапроновой кислотой. При кровотечениях со слизистых оболочек (меноррагии, желудочно-кишечные кровотечения) применяют системные антифибринолитики – транексамовую или аминокапроновую кислоты. У некоторых больных может быть эффективным использование десмопрессина, обладающего прокоагулянтными свойствами благодаря высвобождению мультимера Ван Виллебранда, повышению уровня катехоламинов и стимуляции тромбоцитов [12].

В последнее время была показана эффективность применения у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией в рамках *MYH9*-ассоциированной болезни препаратов из группы агонистов эндогенного тромбопоэтина (эТПО), стимулирующих продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов в костном мозге – ромиплостима и элтромбопага [16–20]. Описанный нами пациент также получал терапию ромиплостимом (из расчета 5–10 мкг/кг/нед подкожно в течение 4 нед) при подготовке к проведению аденотомии, на фоне которой отмечалось увеличение уровня тромбоцитов с $17 \cdot 10^9$/л до $70 \cdot 10^9$/л [10]. Хотя в настоящий момент недостаточно данных о долгосрочной безопасности использования агонистов эТПО, препараты этой группы открывают перспективы в терапии пациентов с тромбоцитопенией.

В случаях развития серьезного кровотечения или при необходимости экстренного проведения большого оперативного вмешательства рекомендуется заместительная трансфузия тромбоконцентрата, по возможности с использованием HLA-совместимых тромбоцитов для снижения риска аллоиммунизации [12, 20]. При подготовке больных к плановым оперативным вмешательствам руководствуются общими рекомендациями, принятыми для пациентов с тромбоцитопенией: уровень тромбоцитов должен быть не ниже $50 \cdot 10^9$/л при малых хирургических вмешательствах и проведении инвазивных процедур и не менее $100 \cdot 10^9$/л – при операциях большого объема, а также вмешательствах на критических органах (офтальмологические и нейрохирургические) [12, 20]. Анализ данных пациентов с тромбоцитопениями, подвергшихся хирургическим вмешательствам (n=423, возраст 2–91 год, 829 хирургических процедур), проведенный рабочей группой по тромбоцитопениям и нарушению функции тромбоцитов Европейского гематологического общества, показал, что риск кровотечений прогрессивно увеличивается при уровне тромбоцитов менее $68 \cdot 10^9$/л, а применение десмопрессина изолированно или в сочетании с антифибринолитиками является наиболее эффективным методом превентивной терапии [19]. По данным этого исследования, у 15,5% пациентов с *MYH9*-ассоциированной болезнью отмечалось развитие хирургических кровотечений.

Негематологические проявления *MYH9*-ассоциированной болезни относятся к поздним симптомам, появляющимся в детстве или во взрослом возрасте [9, 13]. Патогенез развития пресенильной катаракты, выявляемой у 20% пациентов, в настоящее время не изучен. Показано, что в 75% случаев она является двусторонней и развивается после 30 лет (средний возраст 37 лет); в литературе также описаны случаи врожденной катаракты у пациентов с мутацией гена *MYH9* [21, 22].

Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость – часто встречающееся негематологическое проявление: около 50% пациентов с мутацией *MYH9* после 33 лет жизни страдают нарушением слуха, хотя возраст дебюта тугоухости может значительно варьировать [9, 23]. Известно, что НММ-IIA экспрессируется в стереоцилиях, на мембране, в митохондриях чувствительных волосков органа Корти (периферический отдел слухового анализатора, расположенный внутри перепончатого канала улитки), а также в спиральной связке и спиральном органе улитки внутреннего уха [24]. Предполагается, что нарушение структуры и функции стереоцилий является ключевым фактором развития нейросенсорной тугоухости, ассоциированной с мутацией *MYH9*.

В настоящее время не существует специфических рекомендаций по терапии пресенильной катаракты и нейросенсорной тугоухости при *MYH9*-ассоциированной болезни: пациентам проводится слухопротезирование [25], при необходимости – хирургическое удаление катаракты.

Протеинурическая гломерулопатия является относительно редким (развивается не более чем у $^1/_3$ пациентов), но прогностически значимым проявлением *MYH9*-ассоциированного заболевания, так как приводит к быстрому (в течение 3–7 лет) развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) [9, 26–28]. Первыми проявлениями нефропатии являются протеинурия и микрогематурия; для пациентов с *MYH9*-ассоциированным заболеванием не характерна макрогематурия, что отличает их от пациентов с синдромом Альпорта [27].

У пациента, описанного нами ранее [10], мочевой синдром в виде транзиторной микрогематурии до 10 эритроцитов в поле зрения и протеинурии до 0,3 г/л был выявлен в 5 лет; к 9 годам жизни протеинурия достигла нефротического уровня (1,2 г/м^2/сут), отмечалась тенденция к формированию нефротического синдрома (белок крови 51 г/л, альбумины 29 г/л, холестерин 10 ммоль/л); прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации было отмечено в 11 лет (рСКФ 83 мл/1,73 м^2/мин) с развитием V стадии хронической болезни почек к 15 годам жизни.

Согласно литературным данным, средний возраст дебюта нефропатии и формирования тХПН составляет 27 лет и 33 года соответственно [9]. При мутации p.R702C 43% пациентов имеют тХПН к 30 годам жизни. Показано, что в почках НММ-IIA экспрессируется преимущественно в области первичных отростков подоцитов, но выявляется также в мезангиальных, эндотелиальных и клетках тубулярного эпителия. Мутация *MYH9* приводит, прежде всего, к повреждению подоцитарного цитоскелета, распластыванию подоцитов и формированию фокально-сегментарного гломерулосклероза, нередко коллабирующего варианта [29, 30], что клинически проявляется развитием выраженной протеинурии с формированием нефротического синдрома. Учитывая тромбоцитопению,

пациентам с *MYH9*-ассоциированным заболеванием редко проводится морфологическое исследование почечной ткани. Обобщенные литературные данные демонстрируют, что наряду с подоцитопатией большинство пациентов имеют типичные Альпорт-подобные изменения гломерулярной базальной мембраны в виде выраженного ее утолщения, расслоения и формирования корзиноподобной структуры [26–28].

В настоящий момент отсутствуют репрезентативные данные об эффективности использования препаратов группы ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в профилактике прогрессирования *MYH9*-ассоциированной нефропатии; предполагается, что нефропротективный эффект от терапии можно ожидать у пациентов с p.D1424H и p.N93K генотипами [31]. В случае формирования тХПН пациентам проводится заместительная почечная терапия или трансплантация почек. Значимые посттрансплантационные геморрагические осложнения (желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние) были описаны у $^1/_3$ пациентов [26]. В настоящее время отсутствуют данные о выживаемости почечного трансплантата у пациентов с *MYH9*-нефропатией.

MYH9-ассоциированное заболевание должно быть заподозрено при доминантном наследовании тромбоцитопении, врожденной макротромбоцитопении, сочетании тромбоцитопении с типичными экстрагематологическими проявлениями. В нетипичных случаях тромбоцитопения при *MYH9*-ассоциированном заболевании нередко ошибочно диагностируется как иммунная, что ведет к необоснованному использованию иммуносупрессивной терапии и даже проведению спленэктомии [6]. У пациентов с мутацией *MYH9* с рождения выявляются изолированное снижение количества тромбоцитов и большие/гигантские формы тромбоцитов (диаметр тромбоцитов более 3,7 мкм и/или наличие более 40% тромбоцитов диаметром более 3,9 мкм), которые при применении автоматических счетчиков могут быть ошибочно классифицированы как эритроциты. В связи с этим для правильной оценки количества и размеров тромбоцитов необходим визуальный их подсчет в мазках крови при световой микроскопии. При оценке мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе, у 15–84% пациентов выявляются специфические цитоплазматические включения (белковые агрегаты аномального белка HMM-IIA) в нейтрофилах [6, 12]. В настоящее время для выявления специфических телец в нейтрофилах рекомендуется проводить иммунофлюоресцентное окрашивание мазков периферической крови, имеющее высокую диагностическую значимость (чувствительность и специфичность) [12].

В типичных случаях заболевания проведение молекулярно-генетического исследования не имеет диагностической ценности, однако, учитывая наличие выраженных генотип-фенотипических корреляций, определение характера мутации имеет важное прогностическое значение для пациента. В нетипичных случаях болезни возможно проведение генетического исследования с использованием мультигенной панели, включающей специфические для других наследственных тромбоцитопений мутации (*ADAMTS13, GATA1, GP1BA, GP1BB, ITGA2B, ITGB3, MYH9, MPL, RUNX1, WAS, ETV6, RBM8A, ANKRD26, HOX11, ABCG5, ABCG8, FLNA, TUBB1, CYCS, ACTN1, PRKACG* и др.).

Таким образом, *MYH9*-ассоциированное заболевание – редкая аутосомно-доминантная болезнь, проявляющаяся врожденной тромбоцитопенией, вариабельно сочетающейся с прогрессирующими нейросенсорной тугоухостью, протеинурической нефропатией и пресенильной катарактой. В $^1/_3$ случаев заболевание обусловлено спорадическими мутациями гена *MYH9* и парентальным соматическим или герминальным мозаицизмом. Диагностика болезни основана на выявлении макроцитарной тромбоцитопении в мазке периферической крови, специфических телец в цитоплазме нейтрофилов при проведении иммунофлюоресцентного анализа, а также молекулярно-генетическом исследовании. Наличие негематологических симптомов заболевания у пациента или наследственный характер тромбоцитопении делает диагноз более вероятным. *MYH9*-ассоциированное заболевание характеризуется наличием выраженных генотип-фенотипических корреляций, что позволяет определять индивидуальный прогноз пациентов. Наряду с синдромальным вариантом болезни мутация *MYH9* обусловливает развитие несиндромальных форм – врожденной макроцитарной тромбоцитопении и нейросенсорной тугоухости 19-го типа. Правильная и своевременная диагностика *MYH9*-ассоциированного заболевания необходима для выбора адекватной тактики ведения и определения прогноза пациентов.

Источник финансирования: *не указан.*

Конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

Aksenova M.E. 0000-0002-3699-1884
Suntsova E.V. 0000-0001-8404-1800

Литература

1. *Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, Nigro A, Noris P, Gangarossa S, Rocca B, Gresele P, Bizzaro N, Malatesta P, Koivisto PA, Longo I, Musso R, Pecoraro C, Iolascon A, Magrini U, Rodriguez Soriano J, Renieri A, Ghiggeri GM, Ravazzolo R, Balduini CL, Savoia A. 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 (Baltimore). 2003; 82 (3): 203–215. DOI: 10.1097/01.md.0000076006.64510.5c

2. *Bostrom MA, Freedman BI*. The Spectrum of *MYH9*-Associated Nephropathy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5 (6): 1107–1113. DOI: 10.2215/CJN.08721209

3. *Galeano D, Zanoli L, L'Imperio V, Fatuzzo P, Granata A*. Renal diseases related to *MYH9* disorders. G. Ital. Nefrol. 2017; 34 (2): 40–57. PMID: 28682562

4. *Dulyaninova NG, Bresnick AR*. The heavy chain has its day: regulation of myosin-II assembly. Bioarchitecture. 2013; 3 (4): 77–85. DOI: 10.4161/bioa.26133

5. *Sellers JR, Heissler SM*. Nonmuscle myosin-2 isoforms. Curr. Biol. 2019; 29 (8): R275–R278. DOI: 10.1016/j.cub.2019.03.022.

6. *Pecci A, Ma X, Savoia A, Adelstein RS*. *MYH9*: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. Gene. 2018; 20 (664): 152–167. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.048

7. *Gresele P, DeRocco D, Bury L, Fierro T, Mezzasoma AM, Pecci A, Savoia A*. Apparent genotype-phenotype mismat china patient with *MYH9*-related disease: when the exception proves the rule. Thrombosis and Haemostasis. 2013; 110: 618–620. DOI: 10.1160/TH13-02-0175

8. *Kunishima S, Kitamura K, Matsumoto T, Sekine T. Saito H*. Somatic mosaicism in *MYH9* disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. British Journal of Haematology. 2014; 165: 883–892. DOI: 10.1111/bjh.12797

9. *Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, DeRocco D, Bozzi V, Russo G, Heller PG, Loffredo G, Ballmaier M, Fabri SF, Beggiato E, Kahr WH, Pujol-Moix N, Platokouki H, VanGeet C, Noris P, Yerram P, Hermans C, Gerber B, Economou M, DeGroot M, Zieger B, DeCandia E, Fraticelli V, Kersseboom R, Piccoli GB, Zimmermann S, Fierro T, Glembotsky AC, Vianello F, Zaninetti C, Nicchia E, Güthner C, Baronci C, Seri M, Knight PJ, Balduini CL, Savoia A*. *MYH9*-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. Hum. Mutat. 2014; 35 (2): 236–247. DOI: 10.1002/humu.22476

10. *Сунцова Е.В., Калинина М.П., Аксенова М.Е., Арсенева А.Ю., Плясунова С.А., Райкина Е.В., Мерсиянова И.В., Демина И.А., Горонкова О.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А.* Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене *MYH9*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 40–48. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-40-48

11. *Hu A, Wang F, Sellers JR*. Mutations in human nonmuscle myosin IIA found in patients with May-Hegglin anomaly and Fechtner syndrome result in impaired enzymatic function. J. Biol. Chem. 2002; 277 (48): 46512–46517. DOI: 10.1074/jbc.M208506200

12. *Balduini CL, Pecci A, Savoia A*. Recent advances in the understanding and management of *MYH9*-related inherited thrombocytopenias. Br. J. Haematol. 2011; 154 (2): 161–174. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x.

13. Savoia A, Pecci A. MYH9-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. 2008 Nov 20 [updated 2015 Jul 16]. PMID:20301740

14. *Savoia A, De Rocco D, Pecci A*. *MYH9* gene mutations associated with bleeding. Platelets. 2017; 28 (3): 312–315. DOI: 10.1080/09537104.2017.1294250

15. *Hussein BA, Gomez K, Kadir RA*. May-Hegglin anomaly and pregnancy: a systematic review. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2013; 24 (5): 554–561. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835fad03

16. *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. DOI: 10.1111/bjh.13324

17. *Favier R, Ferie lJ, Favier M, Denoyelle F, Martignetti JA*. First successful use of Eltrombopag before surgery in a child with *MYH9*-Related thrombocytopenia. Pediatrics. 2013; 132 (3): e793–795. DOI: 10.1542/peds.2012-3807

18. *Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma AM, Melazzini F, Balduini CL*. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from *MYH9* mutations. Blood. 2010; 116 (26): 5832–5837. DOI: 10.1182/blood-2010-08-304725

19. *Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB*. Thrombopoietin recept oragonists: ten years later. Haematologica. 2019; 104 (6): 1112–1123. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845

20. *Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, Butta NC, Falcinelli E, CidAR, Fabris F, Fouassier M, Miyazaki K, Lozano ML, Zúñiga P, Flaujac C, Podda GM, Bermejo N, Favier R, Henskens Y, DeMaistre E, DeCandia E, Mumford AD, Ozdemir GN, Eker I, Nurden P, Bayart S, Lambert MP, Busse lJ, Zieger B, Tosetto A, Melazzini F, Glembotsky AC, Pecci A, Cattaneo M, Schlegel N, Gresele P*, on behalf of the European Hematology Association–Scientific Working Group (EHA-SWG) on thrombocytopenias and plate let function disorders. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. Haematologica. 2017; 102 (7): 1192–1203. DOI: 10.3324/haematol.2016.160754

21. *Aoki T, Kunishima S, Yamashita Y, Minamitani K, Ota S*. Macrothrombocytopenia With Congenital Bilateral Cataracts: A Phenotype of *MYH9* Disorder With Exon 24 Indel Mutations. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2018; 40 (1): 76–78. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000998

22. *Wang Z, Huang C, Sun Y, Lv H, Zhang M, Li X*. Novel mutations associated with autosomal dominant congenital cataract are identified in Chinese families. Experimental and Therapeutic Medicine. Aug. 8, 2019: 2701–2710. DOI: 10.1101/367516

23. *Canzi P, Pecci A Manfrin M, Rebecchi E, Zaninetti E, Bozzi V, Benazzo M*. Severe to profound deafness may be associated with *MYH9*-related disease: report of 4 patients. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2016; 36 (5): 415–420. DOI: 10.14639/0392-100X-702

24. *Lalwani AK, Atkin G, Li Y, Lee JY, Hillman DE, Mhatre AN*. Localization in Stereocilia, Plasma Membrane, and Mitochondria Suggest Diverse Roles for NMHC-IIa Within Cochlear Hair Cells. Brain Res. 2008; 4 (1197): 13–22. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.12.058

25. *Pecci A, Verver EJ, Schlegel N, Canzi P, Boccio CM, Platokouki H, Krause E, Benazzo M, Topsakal V, Greinacher A*. Cochlear implantation is safe and effective in patients with *MYH9*-related disease. Orphanet. J. Rare Dis. 2014; 9: 100. DOI: 10.1186/1750-1172-9-100

26. *Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S*. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to *MYH9* R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease.Kidney Int. 2010; 78 (2): 207–214. DOI: 10.1038/ki.2010.21

27. *Kopp JB*. Glomerular pathology in autosomal dominant *MYH9* spectrum disorders: what are the clues telling us about disease mechanism? Kidney Int. 2010; 78 (2): 130–133. DOI: 10.1038/ki.2010.82

28. *Han KH, Lee H, Kang HG, Moon KC, Lee JH, Park YS, Ha IS, Ahn HS, Choi Y, Cheong HI*. Renal manifestations of patients with *MYH9*-related disorders. Pediatr. Nephrol. 2011; 26 (4): 549–555. DOI: 10.1007/s00467-010-1735-3

29. *Noris M, Remuzzi G*. Non-muscle myosins and the podocyte. Clin. Kidney J. 2012; 5 (2): 94–101. DOI: 10.1093/ckj/sfs032

30. *Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, Hattori M, Harita Y, Tsurumi H, Kajiho Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T*. Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2013; 28 (12): 2993–3003. DOI: 10.1093/ndt/gft350

31. *Pecci A, Granata A, Fiore CE, Balduini CL*. Renin-angiotensin system blockade is effective inreducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by *MYH9* mutations (Fechtner-Epsteinsyndrome). Nephrol. Dial. Transplant. 2008; 23 (8): 2690–2692. DOI: 10.1093/ndt/gfn277