

Аудиологическая картина и распространенность *GJB2*-обусловленной сенсоневральной тугоухости среди младенцев с нарушением слуха

Н.С. М.Р. ЛАЛЯНЦ¹, д.м.н. Т.Г. МАРКОВА^{1,3}, к.м.н. В.В. БАХШИНЯН^{1,3}, н.с. Е.А. БЛИЗНЕЦ², д.м.н. А.В. ПОЛЯКОВ², Г.А. ТАВАРТКИЛАДЗЕ^{1,3}

¹Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (дир. — проф. Г.А. Таварткиладзе), Москва, Россия 117513; ²Медико-генетический научный центр РАМН (дир. — проф. Е.К. Гинтер), Москва, Россия 115478; ³кафедра сурдологии (зав. — проф. Г.А. Таварткиладзе) РМАПО Минздрава России (ректор — акад. РАМН, проф. Л.К. Мошетова), Москва, Россия 123995

The audiological phenotype and the prevalence of *GJB2*-related sensorineural loss of hearing in the infants suffering acoustic disturbances

M.R. LALAYANTS, T.G. MARKOVA, V.V. BAKHSHINYAN, E.A. BLIZNETS, A.V. POLYAKOV, G.A. TAVARTKILADZE

Russian Research and Practical Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Russian Medico-Biological Agency, Moscow, Russia 117513; Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia 115478; Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia 123995

Цель исследования — изучить особенности аудиологической картины и выявить распространенность *GJB2*-обусловленной сенсоневральной тугоухости среди младенцев с нарушением слуха. Исследование гена *GJB2* было проведено 264 младенцам с двусторонней несиндромальной сенсоневральной тугоухостью, диагностированной на первом году жизни при проведении подробного аудиологического обследования. Аудиологическое обследование включало тимпанометрию, регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП), задержанной вызванной отоакустической эмиссии и на частоте продукта искажения (ЗВОАЭ, ОАЭЧПИ). 38 детям с *GJB2*-обусловленной тугоухостью также была проведена регистрация стационарных слуховых вызванных ответов (ССВО). В группу динамического наблюдения вошли 113 детей, прошедших повторные аудиологические обследования. В результате исследования генотип с патологическими мутациями был выявлен у 182 (69,0%) детей, причем генотип с двумя мутациями в 171 (64,8%) случае, с одной мутацией (гетерозиготный генотип) — в 11 (4,2%) случаях. Всего была выявлена 21 различная мутация и 30 генотипов. Анализ данных анамнеза обследованных детей показал, что ни отсутствие родственников с нарушением слуха, ни наличие факторов риска развития приобретенной тугоухости не исключает у ребенка *GJB2*-обусловленную тугоухость. У большинства детей с измененным генотипом (87%) ОАЭ не регистрируется уже в роддоме. Мутации в гене *GJB2* чаще диагностируют при умеренно-тяжелой и тяжелой потере слуха. Однако даже среди младенцев с легкой потерей слуха почти в половине случаев выявляли измененный генотип по гену *GJB2*. Пороги регистрации КСВП сохраняются стабильными у 90,0% детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, что позволяет в первые же месяцы жизни ребенка определять тактику реабилитационных мероприятий и прогнозировать хорошие результаты слухопротезирования и кохlearной имплантации. Полученные данные свидетельствуют об актуальности и практической значимости генетического обследования детей с СНТ в определении точной этиологии тугоухости, прогноза течения заболевания и тактики ведения пациента.

Ключевые слова: несиндромальная двусторонняя сенсоневральная тугоухость, аудиологическое обследование, мутации в гене *GJB2*.

The objective of the present work was to study specific features of the audiological phenotype and the prevalence of *GJB2*-related sensorineural hearing loss (SNHL) in the infants suffering acoustic disturbances. The study included 264 children with bilateral non-syndromic sensorineural loss of hearing diagnosed during the first year of life by means of detailed audiological examination that included tympanometry, registration of short-latency auditory action potentials (SLAAP), delayed evoked otoacoustic emission (DEOAE), distortion product-frequency otoacoustic emission (DPFOAE), and auditory brain-stem response (ABR). In addition, stationary acoustically evoked responses (SAER) were recorded in 38 children presenting with hearing impairment associated with *GJB2*-related sensorineural loss of hearing. The follow-up dynamic study involved 113 children subjected to repeated audiological examination. The study revealed the genotype with pathological mutations in 182 (69.0%) children including 171 (64.8%) ones with biallelic mutations and 11 (4.2%) with a single mutation (heterozygous genotype). Eighty two (31.0%) children had genotype without mutations. A total of 21 different mutations and 30 different genotypes were identified. Analysis of the family histories of the children showed that neither the absence of relatives suffering from hearing impairment nor the presence of risk factors of acquired hearing impairment excludes the possibility of *GJB2*-related sensorineural loss of hearing in the infants. Otoacoustic emission fails to be registered in the majority of the children with the altered genotype (87%) during the stay in the maternity house. Mutations in the *GJB2* gene are most frequently diagnosed in the patients with the moderate, moderately severe, and severe loss of hearing. At the same time, almost half of the infants presenting with the mild loss of hearing were found to exhibit changes in the *GJB2* gene. The thresholds of registration of short-latency auditory action

potentials remain stable in 90.0% of the children presenting with *GJB2*-related sensorineural loss of hearing which makes it possible to choose the strategy of their rehabilitative treatment (the use of hearing aids or cochlear implantation) during the very first months of life and predict the favourable outcome of cochlear implantation and hearing aid measures. The results of the present work illustrate the importance and practical significance of genetic studies (*GJB2* gene testing) of the infants suffering sensorineural loss of hearing and other acoustic disturbances for the elucidation of etiology of these conditions, prognosis of the disease, and the choice of the strategy for its treatment.

Key words: non-syndromic bilateral sensorineural impairment of hearing, audiological examination, *GJB2* gene mutations.

Глухота у маленького ребенка — это тяжелое испытание для семьи и для самого ребенка. Важнейшим условием успешной коррекции нарушения слуха является своевременное начало реабилитационных мероприятий. Это особенно актуально для детей с врожденной тугоухостью, так как чем дольше ребенок находится в состоянии звуковой депривации, тем хуже результаты его реабилитации [1]. Поэтому столь важно максимально раннее выявление таких детей, чему в значительной степени способствует введение универсального аудиологического скрининга, основанного на регистрации отоакустической эмиссии (ОАЭ) [2].

Диагноз «тугоухость» в первые месяцы жизни может быть поставлен лишь по результатам регистрации слуховых вызванных потенциалов (СВП). За последнее десятилетие регистрация СВП стала рутинным методом объективного исследования слуха у детей первых лет жизни [3]. В течение первого года жизни СВП в норме претерпевают некоторые изменения, что отражает матурационные процессы в слуховой системе здорового младенца. То же происходит и у детей с поражением нервной системы, что необходимо учитывать при обследовании младенцев [4].

Новые перспективы в диагностике наследственной тугоухости открылись благодаря достижениям молекулярной генетики последних десятилетий. Кардинально изменились представления об этиологии врожденной и ранней детской тугоухости. На сегодняшний день доказана преобладающая роль генетического фактора в развитии сенсоневральной тугоухости (СНТ). Известны более 100 генов и генетических локусов, связанных с нарушением слуха. На практике доступно исследование нескольких десятков генов и прежде всего гена коннексина 26 — *GJB2*. Многочисленные исследования, в том числе в нашей стране, указывают на значительный вклад в развитие не-синдромальной СНТ мутаций гена *GJB2*, особенно с.35delG [5–8]. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля с.35delG в здоровой популяции в некоторых регионах Российской Федерации варьирует от 2,0 до 6%, что превышает соответствующие показатели в большей части Европы — 2–4% [9–11]. Такая распространенность требует проведения дальнейших исследований по эпидемиологии наследственных нарушений слуха, их раннему выявлению, описанию клинической картины, разработке профилактических и лечебных мероприятий.

В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных изучению клинических проявлений СНТ, обусловленной мутациями в гене *GJB2* [12–15]. Показан врожденный характер или выявление в раннем возрасте *GJB2*-обусловленной тугоухости, симметричность поражения и стабильность порогов слышимости [16, 17]. Считается, что степень потери слуха может зависеть от типа мутации [18, 19]. Наиболее частым кли-

ническим проявлением мутаций, которые нарушают синтез белка коннексина 26 и ведут к его отсутствию («инактивирующие» мутации), является тяжелая степень потери слуха вплоть до глухоты. Мутации, которые не нарушают синтез белка, но приводят к замене одной аминокислоты на другую («неинактивирующие» мутации), способствуя формированию функционально неполноценного белка, чаще характеризуются меньшей степенью потери слуха [18]. Ранние аудиологические проявления сенсоневральной тугоухости, обусловленной мутациями в гене *GJB2*, недостаточно освещены в современной литературе.

Пациенты и методы

В исследование включены 264 ребенка, рожденных с 2008 по 2012 г., с двусторонней сенсоневральной тугоухостью, диагностированной на первом году жизни по результатам подробного аудиологического обследования. В обследованную группу вошли дети в возрасте от 3 нед до 11 мес. Средний возраст на момент обследования составил 6 мес, соотношение по полу 1:1 (133 мальчика и 131 девочка). При осмотре врача-генетика исключали наличие клинических данных о синдромальном характере заболевания. Всем детям было проведено исследование гена *GJB2*. В группу динамического наблюдения включены 113 детей, прошедших повторные аудиологические обследования с интервалом в 3–4 мес, что позволило дать оценку характера изменений порогов слышимости с течением времени.

Обследование включало сбор анамнеза, осмотр ЛОР-органов, тимпанометрию, регистрацию КСВП и ОАЭ (задержанной вызванной и на частоте продукта искажения). Регистрация КСВП проводилась на аппаратах Eclipse фирмы «Interacoustics» (Дания) и Bravo фирмы «Nicolet» (Франция) в состоянии естественного сна ребенка со стандартным положением электродов с предварительной обработкой кожи в местах прикрепления электродов 70% этиловым спиртом, абразивной и электропроводной пастой. Электрофизиологический эквивалент порогов слышимости с каждой стороны и степень потери слуха определяли по порогу регистрации пиков КСВП (прежде всего V пик): I—II степень — 40–50 дБ нПС, III степень — 60–70 дБ нПС, IV степень — 80–100 дБ нПС, глухота — отсутствие пиков КСВП при интенсивности стимула 100 дБ нПС. Регистрацию стационарных слуховых вызванных ответов (ССВО) проводили после регистрации КСВП при повторном обследовании ребенка, в связи с чем продолжительность сна ребенка не всегда позволяла провести полноценную регистрацию стационарных слуховых вызванных потенциалов. Также регистрацию ССВО не проводили детям с двусторонней легкой потерей слуха (I—II степень), так как достоверность порогов регистрации

ССВО понижается с понижением порогов слуха. Поэтому данное исследование проведено только 38 детям обследованной группы.

Для генетического анализа в качестве материала использовали буккальный эпителий. Молекулярно-генетический анализ производился в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва). Проведен поиск как внутригенных точковых мутаций в гене *GJB2*, так и протяженных делеций *del(GJB6-D13S1830)* и *del(GJB6-D13S1854)*, затрагивающих регуляторную область гена *GJB2*.

Результаты и обсуждение

Анализ генотипов. В результате генетического обследования 264 младенцев с двусторонней сенсоневральной тугоухостью генотип с патологическими мутациями был выявлен у 182 детей (69,0%), причем генотип с двумя мутациями — в 171 (64,8%) случае, с одной мутацией (гетерозиготный генотип) — в 11 (4,2%) случаях. Генотип без мутаций — у 82 (31,0%) детей. Выявление двух мутаций в генотипе пациента указывает на наследственную причину тугоухости. У оставшихся 82 детей с неизменным генотипом можно было предполагать (но не утверждать) ту или иную причину тугоухости. В генотипе 11 (4,2%) детей обнаружена только одна мутация, что соответствует генотипу здорового носителя, причем в 6 случаях это была мутация с.35delG. Наличие одной мутации наиболее вероятно свидетельствует о другой этиологии тугоухости (другие генетические или приобретенные факторы). При всей сложности интерпретации результатов анализа в данном случае, в условиях высокой распространенности носительства с.35delG среди здорового населения, этот результат имеет большое значение для ребенка и его семьи. Независимо от того, что именно явилось причиной тугоухости у данного пациента, в будущем при встрече с таким же носителем мутации в гене *GJB2* существует риск рождения детей с тугоухостью, обусловленной данными мутациями в последующем поколении.

Всего были обнаружены 21 различная мутация и 30 генотипов (см. таблицу). В группе обследованных детей преобладала мутация с.35delG (79,6%), что соответствует ее высокой распространенности среди европейских популяций, в том числе среди россиян. Всего выявлено 19 вариантов генотипов с мутацией с.35delG. У 117 детей (44,3%) выявлена мутация с.35delG в гомозиготном состоянии. Еще 35 детей имели мутацию с.35delG в гетерозиготном состоянии, причем у 29 детей она сочетается с какой-либо другой патологической мутацией. Аллельная

частота остальных 20 мутаций не превышала 5% для каждой. Делеция 14 нуклеотидов с.313_326del14 оказалась второй по распространенности мутацией после с.35delG, в группе с аллельной частотой 4,8% выявлена у 16 пациентов. Следующая по распространенности мутация с.—23+1G>A (мутация сайта сплайсинга) с аллельной частотой 3,4% обнаружена у 12 детей в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мутация p.Met34Thr с аллельной частотой 2,0% выявлена у 6 детей; мутация с.235delC с аллельной частотой 1,4% у 4 детей. Частота мутаций p.Val37Ile и с.167delT в обследованной группе — 1,1%. Частота каждой из остальных 13 мутаций — менее 1%.

Несмотря на значительную распространенность мутации 35delG, остальные 20 мутаций представлены в генотипе 54 детей с биаллельными мутациями. Скрининг только по мутации 35delG не позволил бы выявить *GJB2*-обусловленную тугоухость у данных пациентов. Полученные данные указывают на необходимость при генетическом обследовании не ограничиваться лишь исследованием частых мутаций.

Анализ данных анамнеза. При анализе данных анамнеза было установлено, что в группе с генетически обусловленной тугоухостью приблизительно 1/3 детей (33%) не подвергались воздействию факторов риска приобретенной тугоухости во время беременности матери, родов и в постнатальном периоде.

Наличие только одного фактора риска развития тугоухости отмечено в 35% случаев, два и более — в 32% случаев (рис. 1). Таким образом, в группе детей младенческого возраста, как и среди детей дошкольного и школьного возраста [20], выявление факторов риска приобретенной тугоухости не исключает генетическую природу нарушения слуха, в связи с чем всем детям с врожденной тугоухостью показано тестирование гена *GJB2*. В то же время в группе детей с отсутствием мутаций в гене *GJB2* число обследованных с двумя и более факторами риска в анамнезе (53%) оказалось достоверно больше, чем в группе детей с измененным генотипом (критерий χ^2 , $p < 0,05$). Это может указывать на большую вероятность приобретенной тугоухости у детей в группе с неизменным генотипом, однако не исключается возможность влияния и других, генетических механизмов, пока недоступных для обследования, особенно в случаях наличияотягощенного семейного анамнеза по тугоухости.

Данные аудиологического скрининга. При анализе показаний для направления младенцев на подробное аудиологическое обследование установлено, что аудиологический скрининг является основой выявления детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, так как в 87% случаев ОАЭ не

Мутации, выявленные в группе обследованных детей с измененным генотипом

Мутация	Количество хромосом с мутацией	Аллельная частота, %
с.35delG	281	79,6
с.313_326del14	17	4,8
с.—23+1G>A	12	3,4
p.Met34Thr	7	2,0
с.235delC	5	1,4
с.167delT	4	1,1
p.Val37Ile	4	1,1
Остальные 14 мутаций	23	6,6
Всего	353	100

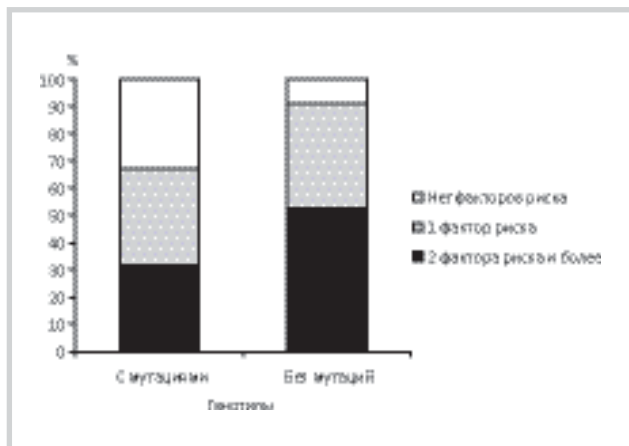


Рис. 1. Факторы риска приобретенной тугоухости в группе детей с измененным и неизменным генотипом.

регистрировалась в роддоме и/или в первые месяцы жизни с обеих или реже с одной стороны у детей, которым проводился аудиологический скрининг. ОАЭ зарегистрирована при проведении аудиологического скрининга в роддоме у 13% детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью. Исследование слуха у этих детей было проведено до 9 мес благодаря родителям, обратившим внимание на отсутствие реакции на звуки у новорожденного. Согласно полученным данным, регистрация ОАЭ в роддоме не указывает однозначно на наличие нормальной функции слуха на момент обследования у детей с измененным генотипом, что также подтверждается регистрацией ОАЭЧПИ на отдельных частотах у некоторых детей с тяжелым нарушением слуха. Однако ЗВОАЭ отсутствовала при подробном аудиологическом исследовании у всех обследованных с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, в том числе у всех 10 детей, которым подробное аудиологическое обследование проводилось в возрасте до 2 мес жизни.

При сочетании существующего аудиологического скрининга новорожденных с генетическим скринингом на частые рецессивные мутации гена *GJB2*, прежде всего *c.35delG*, возможно раннее выявление детей с измененным генотипом в минимальные сроки. Так, в возрасте 3 нед жизни полное аудиологическое обследование прошли три ребенка с гомозиготным генотипом по мутации *c.35delG*, выявленные прежде в результате генетического скрининга пуповинной крови. У двоих детей с двусторонней глухотой, диагностированной в 3 нед жизни и подтвержденной при повторных обследованиях, ОАЭ отсутствовала в роддоме. У третьего ребенка ОАЭ в роддоме регистрировалась, а при регистрации КСВП в возрасте 3 нед определялись пороги 40 дБ нПС, которые при наблюдении ребенка до 11 мес оставались стабильными. Это был самый низкий порог слуха, выявленный у ребенка, гомозиготного по мутации *c.35delG*, наблюдавшийся не только среди младенцев, но и среди более взрослых пациентов. Если бы не генетический скрининг, то легкое нарушение слуха, как и патологический генотип у данного ребенка не были бы обнаружены. В данном случае более значимым является информирование семьи о 25% риске рождения глухого ребенка при последующих беременностях.

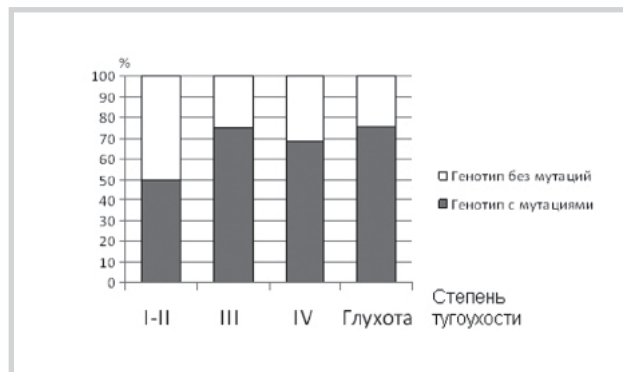


Рис. 2. Распределение детей по степени потери слуха на лучше слышащем ухе в обследованных группах при первом обследовании.

Степень потери слуха у детей с измененным генотипом по гену *GJB2*. Среди младенцев с III и IV степенью тугоухости, а также глухотой выявлено 73,9% детей с измененным генотипом (критерий χ^2 , $p < 0,05$), в то время как у половины детей с I—II степенью потери слуха тугоухость обусловлена мутациями в гене *GJB2* (рис. 2). Таким образом, мутации в гене *GJB2* чаще диагностируют при умеренно тяжелой и тяжелой потере слуха. Однако даже среди младенцев с легкой потерей слуха почти в половине случаев выявляли измененный генотип по гену *GJB2*.

Обнаруженное разнообразие порогов слышимости согласуется с данными многоцентрового исследования 2005 г., в котором были описаны варианты порогов слышимости в широком диапазоне от легкой степени до глухоты [18].

Согласно полученным результатам аудиологического обследования младенцев в нашей группе и данных литературы, показано, что выявленные мутации и генотипы можно сгруппировать следующим образом:

1. «Инактивирующие» мутации, такие как *c.35delG*, *c.313_326del14*, *c.167delT*, *c.235delC* и др., в гомозиготном или в компаунд-гетерозиготном состоянии способствовали формированию двусторонней сенсоневральной тугоухости IV степени и глухоты у 92% младенцев обследованной группы. Причем в 88% случаев у детей, которым проводились повторные аудиологические обследования, пороги слышимости оставались стабильными в течение как минимум первого года жизни, а у трех детей отмечено прогрессирование тугоухости с одной стороны на 10 дБ. Таким образом, выявление двусторонней сенсоневральной тугоухости IV степени и глухоты, обусловленных данными мутациями, является показанием к проведению кохлеарной имплантации. Данные генотипы выявлены у 80% детей (137 из 171) с биаллельными мутациями в обследованной группе. При этом лишь у одного ребенка выявлена I—II степень снижения слуха. Мутация *c.-23+1G>A* в сочетании с другими мутациями (в обследованной группе встречалась в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями *c.35delG* и *c.313_326del14*), способствует формированию различных вариантов степени снижения слуха. В литературе ранее также было описано равномерное число вариантов порогов слышимости в широком диапазоне от легкой степени до глухоты среди

16 пациентов с компаунд-гетерозиготным генотипом с.[35delG]+[−23+1G>A]. У одного ребенка мы наблюдали прогрессирование тугоухости, но не можем утверждать, что ухудшение слуха обусловлено действием мутаций гена *GJB2*, особенно учитывая в анамнезе частые гнойные отиты. Генотипы с мутацией с.−23+1G>A выявлены у 6,4% детей (11 из 171) с биаллельными мутациями.

2. «Неинактивирующие» мутации, такие как *p.Met34Thr* и *p.Val37Ile*, при сочетании друг с другом или любой другой рецессивной мутацией в генотипе (чаще всего с.35delG) выявлены нами у 7 (4%) детей из 171 с биаллельными мутациями в обследованной нами группе. Среди обследованных детей с данным генотипом диагностирована тугоухость легкой степени как минимум на лучше слышащее ухо. В одном случае повышение порогов КСВП, выявленное в первые месяцы жизни на фоне сопутствующей неврологической патологии, в течение года изменилось в лучшую сторону до уровня легкой степени потери слуха. В литературе описаны случаи более тяжелого нарушения слуха у взрослых пациентов с данными мутациями. Отсутствие таких пациентов в нашей группе детей младенческого возраста может быть обусловлено как небольшим числом наблюдений, так и возможностью ухудшения слуха у некоторых взрослых пациентов в результате приобретенных или генетических факторов.

3. Гетерозиготный генотип с одной патогенной рецессивной мутацией, например с.35delG. Наиболее вероятно, что у таких детей тугоухость не обусловлена биаллельной мутацией гена *GJB2*. Нарушение слуха в данном случае может быть обусловлено приобретенными факторами или генетическими механизмами, отличными от гена *GJB2* и совпавшими с наличием мутации с.35delG, что лишь отражает высокую распространенность мутации с.35delG в популяции. Прогноз течения заболевания при таких генотипах затруднителен, так как этиология тугоухости в данных случаях в целом остается неясной.

4. Патогенные генотипы с редкими мутациями *p.Glu120del*, *p.Arg184Pro*, *p.Arg32His* и др., не приводящими к отсутствию белка коннексина 26. При наличии данных мутаций в генотипе в сочетании друг с другом или другими патогенными мутациями можно говорить о наследственной этиологии тугоухости, однако в этих случаях сложно объяснить, например, тяжелую степень нарушения слуха у некоторых пациентов, что не соответствует характеру действия «неинактивирующих» мутаций.

Несмотря на существующие определенные корреляции характера действия некоторых мутаций и тяжести тугоухости, степень потери слуха не всегда можно объяснить лишь особенностями «инактивирующего» или «неинактивирующего» влияния мутации на синтез и функцию белка коннексина 26. Предполагают, что человек с любым генотипом, как измененным, так и неизменным, в равной степени находится под влиянием экзогенных факторов, отрицательно влияющих на слуховую систему. Поэтому ребенок с генотипом, состоящим из «неинактивирующих» мутаций, под воздействием приобретенных факторов может иметь более тяжелое нарушение слуха (транзиторное или стабильное), чем можно было бы ожидать, учитывая генотип. Вероятность клинического проявления мутаций, по мнению многих исследователей, зависит от модифицирующих генов. Установлено, что вариабельность клинической картины только среди паци-

ентов, гомозиготных по мутации с.35delG, не может быть обусловлена модифицирующим влиянием лишь одного гена [15]. Также сложно объяснить выявленные случаи асимметрии порогов КСВП в 50 дБ у двух обследованных нами детей. Необходимо отметить, что у этих детей в анамнезе отсутствовали факторы как воспалительного, так сосудистого генеза, что не подтверждало значение приобретенных причин асимметрии порогов слуха. Таким образом, клиническую картину некоторых случаев *GJB2*-обусловленной тугоухости сложно полностью объяснить, исходя из имеющихся на сегодняшний день представлений о патогенезе тугоухости и влиянии модифицирующих генов.

Повторные аудиологические исследования позволили выявить стабильность порогов регистрации КСВП у 90% детей с биаллельными мутациями в гене *GJB2* и у 75% детей с неизменным генотипом. Лишь у 6 детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью отмечено повышение порогов слышимости на 10 дБ за период наблюдения от 4 мес до 2 лет. У одного ребенка с генотипом [с.35delG]+[p.Met34Thr] и сопутствующей неврологической патологией в течение первого года жизни было отмечено понижение порогов регистрации КСВП до уровня, соответствующего данному генотипу. Стабильность порогов слышимости у большинства детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, выявляемой на первом году жизни, позволяет определить тактику ведения и реабилитации ребенка по результатам первого же аудиологического обследования; медикаментозное лечение в этих случаях не требуется.

В то же время дети с неизменным генотипом, особенно при наличии сопутствующей неврологической патологии, нуждаются в наблюдении до окончательного решения о тактике ведения. В обследованной группе детей с неизменным генотипом отмечалось как значительное повышение, так и понижение порогов регистрации КСВП вплоть до нормальных показателей у некоторых детей в течение первого года жизни. В связи с этим такие дети нуждаются в наблюдении и лечении до определения тактики реабилитации, особенно при выборе в качестве метода реабилитации кохлеарной имплантации. Для определения периода наблюдения и тактики ведения детей с отсутствием изменений в гене коннексина 26 необходимо проведение дальнейших подробных исследований в данном направлении.

Регистрация ССВО у детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью. Регистрация стационарных слуховых вызванных потенциалов, проведенная 38 детям (76 ушей) с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, позволила выявить нисходящую, реже горизонтальную форму аудиограмм у детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, что соответствует исследованиям тональных пороговых аудиограмм у взрослых пациентов [21, 22]. Причем порогу регистрации КСВП соответствовал прежде всего порог регистрации ССВО на 2 и 4 кГц, что отражает электрофизиологические особенности регистрации КСВП. Выявление порога регистрации ССВО на низких частотах при двусторонней глухоте позволяло объяснить родителям возможность реакции ребенка на некоторые громкие звуки, что не противоречило установленному диагнозу. Данные регистрации ССВО у детей с III и IV степенью тугоухости оказывают помощь сурдологу и сурдопедагогу в подборе и настройке слуховых аппаратов.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует значительный вклад патогенных мутаций гена *GJB2* в этиологическую структуру двусторонней СНТ (64,8%). Причем среди детей с тугоухостью средне-тяжелой и тяжелой степени доля пациентов с измененным генотипом еще больше (74%). Значительный удельный вес детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью в обследованной группе по сравнению с пациентами более старшего возраста можно объяснить изменением этиологической структуры двусторонней СНТ с возрастом за счет увеличения числа случаев экзогенной этиологии. Кроме того, известны генетически обусловленные нарушения слуха (отличные от *GJB2*) с отсроченным началом заболевания. Соответственно среди пациентов с двусторонней СНТ доля *GJB2*-обусловленной тугоухости в старших возрастных группах уменьшается.

Аудиологический скрининг новорожденных, основанный на регистрации ОАЭ, являясь на сегодняшний день основой ранней диагностики и своевременной реабилитации пациентов с нарушением слуха, выявляет не всех детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью. Опреде-

лить долю детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, не выявленных на первом этапе аудиологического скрининга, представляется возможным только при проведении совместного аудиологического и генетического скрининга.

Анализ данных анамнеза обследованных детей показал, что ни отсутствие родственников с нарушением слуха, ни наличие факторов риска развития приобретенной тугоухости не исключает у ребенка *GJB2*-обусловленную тугоухость. Следует помнить, что отсутствие мутаций в гене *GJB2* не исключает генетическую этиологию тугоухости, обусловленную мутациями в других генах. Результаты проведенного нами исследования указывают на необходимость обязательной рекомендации генетического исследования гена *GJB2* всем младенцам с подозрением на двустороннюю несиндромальную СНТ, независимо от степени потери слуха.

Пороги регистрации КСВП сохраняются стабильными у 90,0% детей с *GJB2*-обусловленной тугоухостью, что позволяет уже в первые месяцы жизни ребенка определять тактику реабилитационных мероприятий и прогнозировать результаты слухопротезирования и кохлеарной имплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma A., Nash A., Dorman M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. *J Commun Disord* 2009; 42: 4: 272–279.
2. Таварткиладзе Г.А., Ясинская А.А. Эффективность аудиологического скрининга у новорожденных, основанного на использовании автоматизированной регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии. *Рос оторинолар* 2007; Прил.: 421–426.
3. Лалаянц М.Р., Маркова Т.Г., Блинец Е.А., Поляков А.В., Таварткиладзе Г.А. Результаты аудиологического обследования детей первого года жизни с сенсоневральной тугоухостью, обусловленной мутациями в гене *GJB2*. *Вестн оторинолар* 2011; 3: 31–35.
4. Ken-Dror A., Pratt H., Zeltzer M., Sujov P., Katzir J., Benderley A. Auditory brain-stem evoked potentials to clicks at different presentation rates: estimating maturation of pre-term and full-term neonates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 3: 209–218.
5. Маркова Т.Г., Мегрелишвили С.М., Зайцева Н.Г., Шагина И.А., Ланцов А.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика при врожденной и ранней детской тугоухости/глухоте. *Вестн оторинолар* 2002; 6: 12–15.
6. Некрасова Н.Ю., Шагина И.А., Поляков А.В. Молекулярно-генетическое обследование слабослышащих и глухих детей. *Новости оторинолар и логопатол* 2002; 1: 29: 82–83.
7. Журавский С.Г., Лопотко А.И. *CJB2* — ген глухоты: от научных открытий к практическому приложению. *Рос оторинолар* 2006; 3: 22: 8–16.
8. Estivill X., Fortina P., Surrey S., Rabionet R., Melchionda S., D'Agruma L., Mansfield E., Rappaport E., Govea N., Milà M., Zelante L., Gasparini P. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness *Lancet* 1998; 7: 351: 9100: 394–398.
9. Anichkina A., Kulenich T., Zinchenko S., Shagina I., Polyakov A., Ginter E., Evgrafov O., Viktorova T., Khusnitdonova E. On the origin and frequency of the 35delG allele in *GJB2*-linked deafness in Europe. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 2: 151.
10. Хидиятова И.М., Джемилева Л.У., Хуснутдинова Э.К. Наследственная нейросенсорная тугоухость/глухота. Уфа: Китап 2005.
11. Zelante L., Gasparini P., Estivill X., Melchionda S., D'Agruma L., Govea N., Milà M., Monica M.D., Lutfi J., Shohat M., Mansfield E., Delgrosso K., Rappaport E., Surrey S., Fortina P. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 9: 1605–1609.
12. Denoyelle F., Marlin S., Weil D., Moatti L., Chauvin P., Garabédian E.N., Petit C. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counseling. *Lancet* 1999; 353: 9161: 1298–1303.
13. Cohn E.S., Kelley P.M., Fowler T.W., Gorga M.P., Lefkowitz D.M., Kuehn H.J., Schaefer G.B., Gobar L.S., Hahn F.J., Harris D.J., Kimberling W.J. Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26. *Pediatrics* 1999; 103: 3: 546–550.
14. Cryns K., Orzan E., Murgia A., Huygen P.L., Moreno F., del Castillo I., Chamberlin G.P., Azaiez H., Prasad S., Cucci R.A., Leonardi E., Snoeckx R.L., Govaerts P.J., Van de Heyning P.H., Van de Heyning C.M., Smith R.J., Van Camp G. A genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness. *J Med Genet* 2004; 41: 3: 147–154.
15. Hilgert N., Huentelman M.J., Thorburn A.Q., Franssen E., Dieltjens N., Mueller-Malesinska M., Pollak A., Skorka A., Waligora J., Ploski R., Castorina P., Primignani P., Ambrosetti U., Murgia A., Orzan E., Pandya A., Arnos K., Norris V., Seeman P., Janousek P., Feldmann D., Marlin S., Denoyelle F., Nishimura C.J., Janecke A., Nekahm-Heis D., Martini A., Mennucci E., Tóth T., Sziklai I., Del Castillo I., Moreno F., Petersen M.B., Iliadou V., Tekin M., Incesulu A., Nowakowska E., Bal J., Van de Heyning P., Roux A.F., Blanchet C., Goizet C., Lancelot G., Fialho G., Caria H., Liu X.Z., Xiaomei O., Govaerts P., Grønskov K., Hostmark K., Frei K., Dhooge I., Vlaeminck S.,

- Kunstmann E., Van Laer L., Smith R.J., Van Camp G.* Phenotypic variability of patients homozygous for the *GJB2* mutation 35delG cannot be explained by the influence of one major modifier gene. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 4: 517–524.
16. *Smith R.J., Hone S.* Genetic screening for deafness. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 315–329.
 17. *Finsterer J., Fellingner J.* Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 621–647.
 18. *Snoeckx R.L., Huygen P.L., Feldmann D., Marlin S., Denoyelle F., Waligora J., Mueller-Malesinska M., Pollak A., Ploski R., Murgia A., Orzan E., Castorina P., Ambrosetti U., Nowakowska-Szyrwinska E., Bal J., Wiszniewski W., Janecke A.R., Nekahm-Heis D., Seeman P., Bendova O., Kenna M.A., Frangulov A., Rehm H.L., Tekin M., Incesulu A., Dahl H.H., du Sart D., Jenkins L., Lucas D., Bitner-Glindzicz M., Avraham K.B., Brownstein Z., del Castillo I., Moreno F., Blin N., Pfister M., Sziklai I., Toth T., Kelley P.M., Cohn E.S., Van Maldergem L., Hilbert P., Roux A.F., Mondain M., Hoefsloot L.H., Cremers C.W., Löppönen T., Löppönen H., Parving A., Gronskov K., Schrijver I., Roberson J., Gualandi F., Martini A., Lina-Granade G., Pallares-Ruiz N., Correia C., Fialho G., Cryns K., Hilgert N., Van de Heyning P., Nishimura C.J., Smith R.J., Van Camp G.* *GJB2* mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945–957.
 19. *Liu X.Z., Pandya A., Angeli S., Telischi F.F., Arnos K.S., Nance W.E., Balkany T.* Audiological features of *GJB2* (connexin 26) deafness. *Ear Hear* 2005; 26: 361–369.
 20. *Маркова Т.Г., Некрасова Н.В., Шагина И.А., Поляков А.В.* Генетический скрининг среди детей с врожденной и ранней детской тугоухостью. *Вестн оторинолар* 2006; 4: 9–14.
 21. *Oguchi T., Ohtsuka A., Hashimoto S., Oshima A., Abe S., Kobayashi Y., Nagai K., Matsunaga T., Iwasaki S., Nakagawa T., Usami S.* Clinical features of patients with *GJB2* (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. *J Hum Genet* 2005; 50: 76–83.
 22. *Cryns K., Orzan E., Murgia A., Huygen P.L., Moreno F., del Castillo I., Chamberlin G.P., Azaiez H., Prasad S., Cucci R.A., Leonardi E., Snoeckx R.L., Govaerts P.J., Van de Heyning P.H., Van de Heyning C.M., Smith R.J., Van Camp G.* A genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness. *J Med Genet* 2004; 41: 147–154.