

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.28-008.14-056.7-009.6-053.2

ЛЕВАЯ-СМОЛЯК
Анастасия Михайловна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НЕСИНДРОМАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ
У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель Меркулова Елена Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: Лазюк Геннадий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси и РАМН, заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Алещик Иван Чеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 12 апреля 2013 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций К 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, ауд.10. Телефон ученого секретаря: 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «11» марта 2013 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций



А.Ч. Буцель

ВВЕДЕНИЕ

Проблема нейросенсорной тугоухости (НСТ=СНТ) у детей занимает особое место в педиатрии, так как несвоевременная диагностика потери слуха в раннем возрасте ведет к социальным и экономическим потерям общества. С помощью скрининга новорожденных в США было установлено, что на 650 родов приходится один ребенок с выраженной степенью тугоухости (Mehl A.L., 2002). Еще 2–3 ребенка из 1000 приобретают выраженную степень тугоухости в течение первых пяти лет жизни, а затем в подростковом периоде (Ясинская А.А., 2006; Fortnum Н.М., 2007).

В структуре причин СНТ у детей распространенность наследственной формы в каждой стране варьирует и представляет собой гетерогенную по молекулярно-генетическому дефекту группу заболеваний. Мутация *35delG* в гене коннексина 26 характерна для европейских популяций (Джемилёва Л.У., 2002; Маркова Т.Г., 2006; Журавский С.Г., 2009; Wilcox S.A., 2000; Siemering I. et al., 2006), тогда как у жителей Азии наиболее частой мутацией является *235delC* (Gasparini P., 2000). Данный факт объясняет разработку в настоящее время многими государствами собственного алгоритма обследования детей с учетом выявленных этнических особенностей наследственной формы заболевания.

Уточнение этиологии снижения слуха имеет принципиальное значение, так как результатами исследований последних лет доказан хороший функциональный эффект слухопротезирования и кохлеарной имплантации при наследственной форме несиндромальной СНТ (Taitelbaum R., 2006; Black R., 2011; Sinnathuray A., 2011; Nikolopoulos T.P., 2011).

В Республике Беларусь исследования по изучению распространенности и фенотипических особенностей наследственных форм несиндромальной СНТ у детей не проводились, отсутствует информация о мажорной мутации, обуславливающей тугоухость в белорусской этнической группе. В литературе имеются лишь разрозненные сведения о клинико-аудиологических особенностях проявления различных форм генетически-ассоциированной тугоухости у детей. Не разработан алгоритм обследования детей в доречевом периоде с целью ранней диагностики несиндромальной наследственно обусловленной тугоухости. Все вышеизложенное послужило поводом к проведению данного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами. Диссертационная работа выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве» с заданием «Разработать и внедрить программу своевременной диагностики и профилактики наследственных форм несиндромальной сенсоневральной тугоухости у детей с применением методов молекулярно-генетического анализа», сроки выполнения 2010–2012 гг. (№ государственной регистрации 20102309 от 14.09.2010 г.).

Исследование проведено в рамках НИОКР «Медицинская реабилитация больных с заболеваниями уха, горла и носа» кафедры болезней уха, горла, носа УО «Белорусский государственный медицинский университет» (№ государственной регистрации 20071048 от 16.05.2007 г.).

Работа поддержана научным грантом службы академических обменов Германии (DAAD) по программе «Прогрессирующая сенсоневральная тугоухость у детей первых 2 лет жизни» со стажировкой в отделении педиатрической аудиологии и фониапии в университетской ЛОР-клинике г. Фрайбурга (Германия) под руководством профессора Э. Лёле с 1.09 по 31.11.2011 года.

Цель исследования: разработать программу своевременной диагностики и профилактики наследственной формы двусторонней несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей на основании ее фено- и генотипических особенностей в Республике Беларусь.

Задачи исследования:

1. Определить распространенность наследственной формы двусторонней несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в Республике Беларусь с выявлением мажорной мутации.

2. Охарактеризовать факторы риска развития несиндромального снижения слуха при различной этиологии заболевания.

3. Выявить клинико-аудиологические особенности генетически детерминированной изолированной формы двусторонней нейросенсорной тугоухости у детей раннего возраста и школьников.

4. Разработать алгоритм своевременной диагностики и профилактики наследственной формы несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в доречевом периоде.

Объект исследования: слабослышащие и глухие дети всех областей Республики Беларусь (N = 392); группа сравнения – взрослые лица (N = 98), работающие в условиях шума и вибрации с приобретенной нейросенсорной тугоухостью.

Предмет исследования: данные молекулярно-генетического анализа на наличие мутации гена *GJB2* и митохондриальной мутации *A1555G* у пациентов с тугоухостью; факторы риска развития тугоухости; параметры функционального состояния органа слуха.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что в Республике Беларусь двусторонняя несиндромальная нейросенсорная тугоухость у детей в возрасте от 0 до 18 лет в 62,2% случаев пациентов имеет наследственную природу и в 58,4% случаев обусловлена типичной для европейской популяции мажорной мутацией *35delG* в гене *GJB2*, встречающейся в гомозиготном состоянии у 45,7% и в гетерозиготном – у 12,7% пациентов. У 0,8% детей носительство митохондриальной мутации *A1555G* явилось причиной развития аминогликозид-индуцированной глухоты.

2. Клинико-аудиологической особенностью *35delG* ассоциированной тугоухости является высокая степень снижения слуха у детей школьного возраста, с возможным поздним проявлением в доречевом периоде и отсутствием характерных частотных и межауральных порогов восприятия звука как по данным субъективных, так и объективных методов исследования слуха. У детей раннего возраста при оценке фенотипических признаков ненаследственной формы тугоухости наиболее значимыми клиническими критериями являются перинатальные факторы риска, наличие сопутствующей неврологической патологии, задержка развития моторных навыков.

3. Разработана программа ранней диагностики и профилактики наследственной формы несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в доречевом периоде с учетом ее фенотипических особенностей в Республике Беларусь, в которую включено комплексное, ступенчатое обследование ребенка с молекулярно-генетическим тестированием, начиная с поиска мутации *35delG*, анализ факторов риска и клинико-аудиологический мониторинг. В случае подтверждения наследственной формы тугоухости нейросенсорные нарушения следует классифицировать и зарегистрировать в медицинской документации в соответствии с Международной классификацией болезней-10 как «Н 91.3 – мутационная глухота», что позволяет сформировать группы риска и оптимизировать молекулярно-генетический скрининг заболевания у последующих поколений.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа является результатом самостоятельного исследования. Написание всех разделов диссертации и автореферата выполнено автором лично. Все основные научные результаты диссертации получены автором лично и отражены в научных статьях и тезисах по материалам исследования.

Автором самостоятельно проведено обследование детей с двусторонней несиндромальной СНТ в специализированных учреждениях образования для слабослышащих детей всех областей Республики Беларусь (гг. Минска, Пинска, Бобруйска, Витебска, Гродно, Гомеля), анкетирование родителей, разработана индивидуальная карта обследования ребенка, сформирована компьютерная база данных, статистическая обработка результатов. Молекулярно-генетическое исследование выполнено в Институте генетики и цитологии НАН Беларуси совместно с ведущим сотрудником, канд. биол. наук Н.Г. Даниленко. В публикациях [1, 2, 12, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 23] изложены результаты сравнительного анализа носительства мутаций, вызывающих глухоту детей в Республике Беларусь, а также снижения остроты слуха профессионального генеза у взрослых [5, 10].

Клинико-аудиологическое обследование пациентов автор выполнила самостоятельно на базе аудиологического кабинета городского детского ЛОР-центра 3-й детской городской клинической больницы г. Минска (главный врач Л.П. Казачкова). Для решения экспертных вопросов состояния органа слуха автором пройдено обучение и получен сертификат «Врача-аудиолога» в Киевском институте оториноларингологии им. проф. А.И. Коломийченко. Результаты анализа клинико-аудиологических особенностей тугоухости различной этиологии изложены в публикациях [4, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18]. Разработанная программа ранней диагностики и профилактики наследственной формы тугоухости у детей Республики Беларусь представлена в инструкции по применению Министерства здравоохранения [27], методических рекомендациях [24], учебном пособии [17] и статьях [3, 6]. Автором впервые разработан и внедрен способ ранней диагностики долингвальной нейросенсорной тугоухости у детей с учетом ее наследственной формы (приоритетная справка на патент Республики Беларусь № А20120549) [25], а также способ седации при аудиологическом исследовании новорожденных (приоритетная справка на патент Республики Беларусь № А20120089) [26].

Личный вклад соискателя в подготовке докладов и публикаций в соавторстве составил для докладов до 90%, для статей и тезисов – до 80%. Выводы, положения диссертации, выносимые на защиту, и практические рекомендации сформулированы совместно с научным руководителем. Автором диссертационного исследования совместно с руководителем осуществлено практическое внедрение результатов в клиническую работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь и получены акты о внедрении.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: сессии БГМУ «День науки» в 2010, 2011 гг.; заседаниях Минского городского научно-медицинского общества оториноларинго-

логов (г. Минск, 2010, 2011 гг.); Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием «Новые технологии в решении проблемы патологии голоса, слуха и речи» (г. Гродно, 2011 г.); юбилейной конференции в честь 90-летия УО «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, 2011 г.); IX Общероссийской конференции оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии», диплом I степени конкурса молодых ученых (г. Москва, 2010 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской оториноларингологии в Республике Беларусь» (г. Витебск, 2010 г.); ежегодном конгрессе немецкого общества болезни уха, горла, носа и хирургии головы и шеи (г. Висбаден, Германия, 2010 г., г. Фрайбург, Германия, 2011 г.); X конгрессе Европейской Федерации аудиологов и получением специальной награды II международного конкурса молодых ученых и студентов (г. Варшава, 2011 г.); VIII Европейском конгрессе по митохондриальной патологии (г. Сарагоса, Испания, 2011 г.); 39-й конференции молодых ученых (г. Смоленск, 2011 г.); городской научно-практической конференции «Реабилитация пациентов с оториноларингологической патологией» (г. Минск, 2012 г.); IV конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (г. Львов, 2012 г.); заседании лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной академии наук Республики Беларусь (г. Минск, 2012 г.); Международной научной конференции «Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы» (г. Минск, 2012 г.).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 27 работ (из них без соавторов – 3). В рекомендованных изданиях, соответствующих пункту 18 Приложения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь – 12 статей, что составляет 3,3 авторских листа. Количество других публикаций – 15.

Получены приоритетные справки на 2 патента Республики Беларусь и 3 рационализаторских предложения. Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследований, 3-х глав результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы, состоящего из 166 источников и 27 публикаций автора, 4 приложений. Библиографический список занимает 16 страниц. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками и 16 таблицами, занимающими 20 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы результаты клинико-аудиологического и молекулярно-генетического обследования 392 детей (N) всех областей Республики Беларусь с СНТ II–IV степени по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в возрасте от 0 до 18 лет. Группа сравнения – взрослые лица с приобретенной СНТ (N = 98). Работа выполнена в период с 2009 по 2012 гг. Для унификации полученных данных результаты обследования фиксировались в разработанной нами формализованной индивидуальной электронной карте пациента.

В диссертации использованы равнозначные, принятые в оториноларингологии международные термины, характеризующие кохлеарное поражение: нейросенсорная и сенсоневральная тугоухость, квалифицируемая Международной классификацией болезней (МКБ-10), как нейросенсорная потеря слуха.

Дизайн исследования. Обследование детей из детских дошкольных учреждений и школ для слабослышащих детей (N = 392) включало: сбор анамнеза, анкетирование родителей детей с нарушенным слухом, анализ данных учетных карт ребенка (форма 026-У), оториноларингологическое обследование, молекулярно-генетический анализ образцов периферической крови.

Функциональное состояние слуховой системы детей в возрасте пяти лет и старше (N = 259) оценивали по данным акуметрии, камертональных проб и тональной пороговой аудиограммы (ТПА) в стандартном диапазоне частот (n – число аудиологических исследований, n = 518). Анализ данных проведен в 2-х группах сравнения: с наследственной (N = 143) и ненаследственной формой СНТ (N = 116).

Пациенты в возрасте до пяти лет (N = 68) обследованы объективными методами исследования слуха. Акустическая импедансометрия (АИ) выполнена зондирующим сигналом 226 Гц с регистрацией тимпанограммы и акустического рефлекса (прибор Nomoth Combi 4000, Германия). Отоакустическая эмиссия (ОАЭ) на частоте продукта искажения, регистрация короткостволовых слуховых вызванных потенциалов мозга (КСВП) выполнены на аппарате «AUDERA» (США). Сравнительный анализ результатов проведен в 2-х группах детей: с наследственной (N = 35; n = 70) и ненаследственной формой тугоухости (N = 33; n = 66).

Клинические особенности (факторы риска развития тугоухости, время первичной диагностики нарушений слуха, динамика моторных навыков) изучены в 3 группах сравнения: у детей с СНТ без мутации *35delG* (N = 163)

и детей с генетической этиологией СНТ с выделением 2 подгрупп (дети-гетерозиготы с мутацией *35delG* в одном аллеле гена *GJB2*; N = 50 и дети-гомозиготы с 2 копиями мутации *35delG*; N = 179).

Факторы риска развития тугоухости были разделены по времени реализации на пренатальные – до 22-й недели внутриутробного развития, перинатальные – с 22-й недели внутриутробного развития до 7-го дня жизни, постнатальные – с 8-го дня жизни и далее.

Молекулярно-генетическое исследование на носительство ядерных мутаций в гене *GJB2* и митохондриальной мутации *A1555G* проведено у 392 детей. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов периферической крови микрометодом с использованием протеиназы К и фенол-хлороформенной депротеинизации. Мутации определяли с помощью полимеразной цепной реакции и выявления полиморфизма длины рестриктных фрагментов (Н.Г. Даниленко и соавт., 2010).

Для исключения синдромальной патологии и учета факторов риска развития тугоухости были проанализированы учетные карты детей (форма 026-У; N = 392), анкетирование родителей и клинические данные слабослышащих детей (N = 341).

Статистический анализ результатов исследований проведен с использованием программы R-system V. 2.8.0 (GPL лицензия).

Данные изучены на соответствие нормальному закону распределения тестом Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение в группах не соответствовало теоретической кривой нормального распределения, и нами использованы непараметрические тесты. Качественные данные представлены в виде таблиц с частотным распределением. При сравнении частот в группах применён двухсторонний точный тест Фишера. При сравнении количественных данных использован тест Уилкоксона–Манна–Уитни. При сравнении 3-х и более групп использовали тест Крускала–Уоллиса. Для сравнения форм ТПА и данных кривых интенсивность / латентность при анализе КСВП использован метод повторяющихся событий и дисперсионный анализ для множественных событий. В качестве критического уровня значимости достоверности принималось характерное для медицинских исследований значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность несиндромальной СНТ у детей Республики Беларусь. Впервые проведенное нами целенаправленное молекулярно-генетическое обследование детей Беларуси, страдающих двусторонней несиндромальной СНТ (N = 392), показало высокий удельный вес наследственно детерминированной тугоухости (N = 62,2%; 244/392). Генетически ассоциированная тугоухость чаще представлена мажорной однонуклеотидной европейской

мутацией *35delG* гена *GJB2* (N = 58,4%; 229/392), наследуемой по аутосомно-рецессивному пути (рисунок 1). В 0,5% случаев (N = 2) тугоухость обусловлена гомозиготным носительством *312del* 14 мутации, а также *167delT/235delC* (N = 2). У 0,8% (N = 3) пациентов выявлена митохондриальная мутация *A1555G*, реализующая ототоксическое действие аминогликозидных антибиотиков и наследуемая по материнской линии.



Рисунок 1 – Распределение детей с наследственной формой несиндромальной двусторонней СНТ в Республике Беларусь в зависимости от наличия мутации *35delG* (N = 392)

При анализе результатов исследования по различным областям Республики Беларусь выявлено, что данная мутация чаще обнаруживается в Гомельской области (73,8% случаев).

При сравнительном анализе встречаемости мутаций в группе взрослых с приобретенной СНТ у 98 водителей локомотивов Белорусской железной дороги, мутация *35delG* обнаружена только в гетерозиготном состоянии (7,1% случаев) и соответствует распространенности гена в популяции Беларуси ($p_{\text{Клоппера-Пирсона}} > 0,05$).

Для оценки факторов риска развития *35delG* ассоциированной и ненаследственной форм СНТ по результатам анкетирования родителей (N = 341) нами проведен сравнительный анализ 35 факторов риска в соответствии с рекомендациями Объединенного комитета по слуху новорожденных (2007). Выделены три группы сравнения в зависимости от отсутствия или наличия мутации (гомозиготное или гетерозиготное состояние мутации *35delG*).

Нами установлено, что *35delG* ассоциированное снижение слуха одинаково часто встречается у детей, имеющих в семейном анамнезе тугоухих (45,1%; N = 69/153) и слышащих родителей (54,9%; N = 84/153). Данный факт свидетельствует, что для подтверждения наследственной формы тугоухости ориентироваться на семейный анамнез малонадежно, что требует проведение молекулярно-генетического тестирования. Пренатальная патология, прием беременной и ребенком ототоксичных антибиотиков, перенесенные

инфекционные заболевания в постнатальном периоде, в том числе острый средний отит, одинаково часто встречались во всех трех группах сравнения.

Выявлено, что факторы риска перинатальной патологии играют ведущую роль в развитии ненаследственной формы СНТ (N = 84/142; 59,1%) по сравнению с детьми, страдающими 35delG ассоциированной тугоухостью как в гомозиготном (N = 72/160; 45,0%), так и в гетерозиготном (N = 17/39; 43,5%); $p_{\text{Фишера}} < 0,05$, что демонстрирует рисунок 2.



Рисунок 2 – Встречаемость мутации 35delG и перинатальной патологии у детей с СНТ. Цифры показывают абсолютное число детей в группах (N = 341)

Медиана массы тела при рождении в группе детей с негенетической СНТ составила 3020 грамм ({2400; 3500}), а в группе с наследственной формой СНТ (гомозиготный и гетерозиготный генотип по вышеупомянутой мутации) – 3350 ({3037; 3650}) и 3200 грамм ({3000; 3590}) соответственно ($p_{\text{Уилкоксона}} = 0,02$).

В группе детей с наследственной этиологией СНТ (гомо- и гетерозиготы) недоношенные дети встречались реже (9,8% и 13,9%) по сравнению с группой детей без мутации (28,6%), $p_{\text{Фишера}} = 0,001$.

Клинико-аудиологические особенности наследственной формы тугоухости у детей раннего и школьного возраста. У детей раннего возраста сроки клинических проявлений нарушений слуха наследственной и ненаследственной формы тугоухости отличаются. Средний возраст детей, когда родители заметили снижение слуха у ребенка, составил: при мутации 35delG – 12,0 мес. ({6,0; 24,0}) и без нее – 15,0 мес. {9,75; 24,0}); $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,002$. Соответственно отмечено позднее медицинское подтверждение диагноза тугоухости: 18,0 месяцев ({12,0; 30,0}) и 24,0 месяца ({17,0; 36,0}); $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,0001$. Данный факт можно объяснить морфофункциональной незрелостью детей с описанными факторами риска в группе детей с ненаследственной

формой СНТ, что достоверно чаще сопровождалось задержкой моторных навыков ($p_{\text{Уилкоксона}} = 0,001$) на фоне сопутствующей неврологической симптоматики (0,0% и 9,0%) у детей, страдающих нейроинфекцией и детским церебральным параличом. Таким образом, у детей раннего возраста значимыми клиническими критериями в диагностике ненаследственной формы СНТ являются факторы риска перинатального периода и наличие сопутствующей общесоматической патологии.

По данным объективных методов исследования слуха (АИ и ОАЭ), при наследственной и негенетической форме СНТ стапедиальный рефлекс отсутствовал в 94,1% и 85,2% исследований ($p > 0,05$), эмиссия на частоте продукта искажения в 100,0% и 100,0% случаев ($p > 0,05$). Сравнительный анализ данных КСВП мозга мутационной и немутационной форм тугоухости не выявил статистически достоверных различий в пороге регистрации V волны при интенсивности звука более 90 дБ ($n = 26/44$; 59,1% и $n = 21/32$; 65,6%; $p_{\text{Фишера}} = 0,08$), латентности V пика на 90 дБ (медиана 5,8 мс ($\{5,7; 6,09\}$) и 6,0 мс ($\{5,5; 6,4\}$) соответственно; $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,09$). Не установлено достоверных различий показателей межауральной разницы в двух группах сравнения при регистрации порогов интенсивности ($p_{\text{Фишера}} = 0,45$) и латентности V пика ($p_{\text{Уилкоксона}} = 0,39$). Методом дисперсионного анализа не выявлено статистически достоверной разницы ($r = 0,6$; $p > 0,05$) между генотипом и зависимостью интенсивность / латентность (рисунок 3).

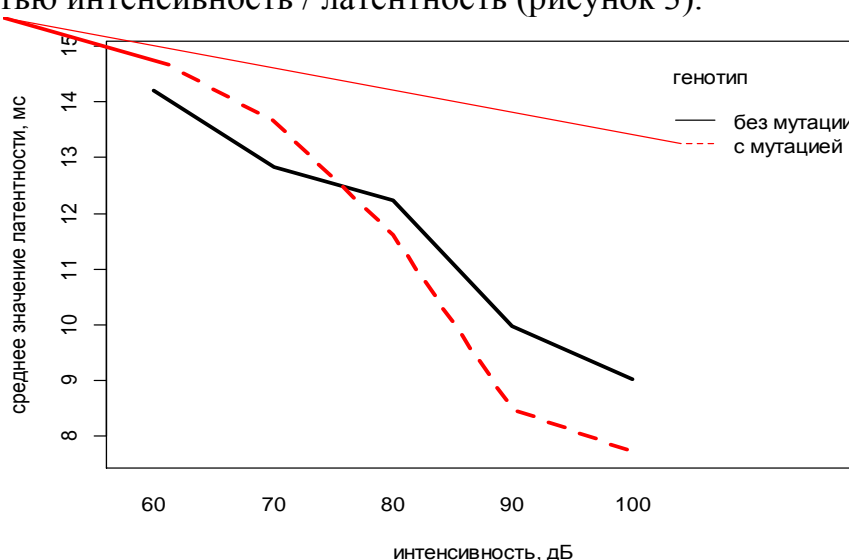


Рисунок 3 – Усредненная кривая зависимости интенсивность / латентность по данным КСВП для СНТ различной этиологии у детей раннего возраста, n = 78

В алгоритме обследования детей доречевого периода необходимо учитывать, что наследственная форма СНТ не всегда проявляется при рождении: 15,0% детей прошли аудиологический скрининг новорожденного с регистрацией ОАЭ.

С целью выявления аудиологических особенностей наследственной формы тугоухости у детей школьного возраста нами проведен сравнительный анализ количественных и качественных данных субъективных методов исследования слуха наследственной и ненаследственной форм СНТ.

Данные акуметрии, камертональных проб не выявили различий в группах сравнения.

Глубокие нарушения органа слуха IV степени по классификации ВОЗ подтверждены данными ТПА, достоверно преобладающими в группе детей школьного возраста с мутационной тугоухостью (N = 86/142; 60,5%) по сравнению с группой детей без нее (N = 58/116; 50,0%; $p_{\text{Фишера}} = 0,02$), рисунок 4. Фенотипической характеристикой $312del14$ и $167delT/235delC$ ассоциированной тугоухости также явилась IV степень нарушения остроты слуха.

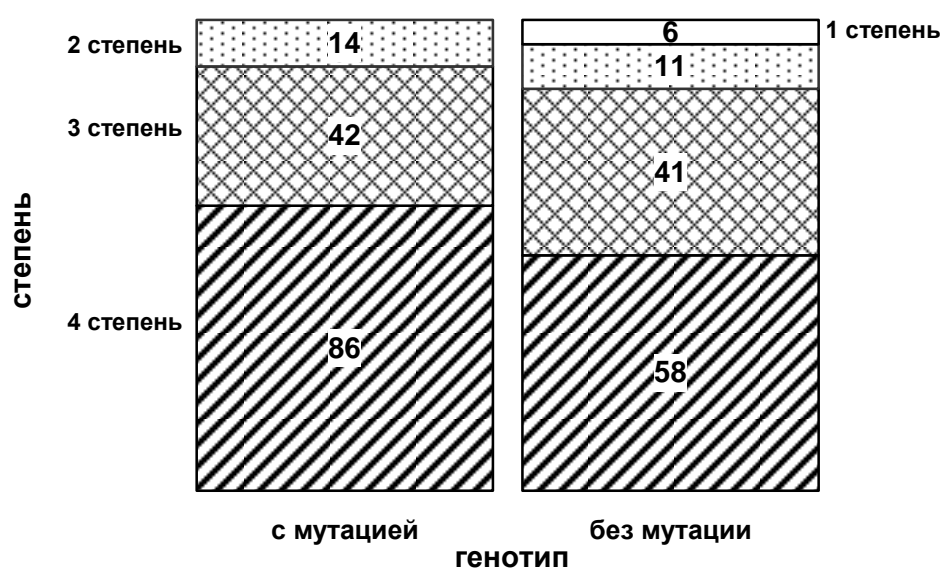


Рисунок 4 – Диаграмма степени тяжести тугоухости в зависимости от наличия в генотипе мутации $35delG$, $p_{\text{Фишера}} = 0,02$ (n = 518)

Не выявлено статистически достоверного различия типов аудиограмм с преобладанием нисходящего вида кривой при наследственной (n = 130/286, 45,5%) и ненаследственной (n = 104/232, 44,8%; $p_{\text{Фишера}} = 0,36$) формах заболевания или аудиограммы остаточного слуха (n = 86/286, 30,0% и 82/232, 35,3%; $p_{\text{Фишера}} = 0,36$), а также различий по абсолютному значению порога слуха на лучше слышащее ухо (с медианой 92,5 дБ ({81,6; 97,5}) и 90,6 дБ ({75,0; 97,5}), $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,35$) соответственно.

Фенотипической особенностью аминокликозид-индуцированной тугоухости у детей-носителей митохондриальной мутации A1555G является двусторонняя глухота с остаточным слухом.

Таким образом, по принятым в аудиологии тестам объективных и субъективных методов исследования органа слуха не представляется возможным отдифференцировать наследственную форму тугоухости от ненаследственной.

Программа ранней диагностики и профилактики наследственной формы несиндромальной СНТ у детей. Разработан алгоритм комплексного обследования детей раннего возраста с подозрением на СНТ, включающий учет клинико-аудиологических данных, факторов риска и молекулярно-генетическое тестирование, начиная с поиска мутации 35delG (рисунок 5).

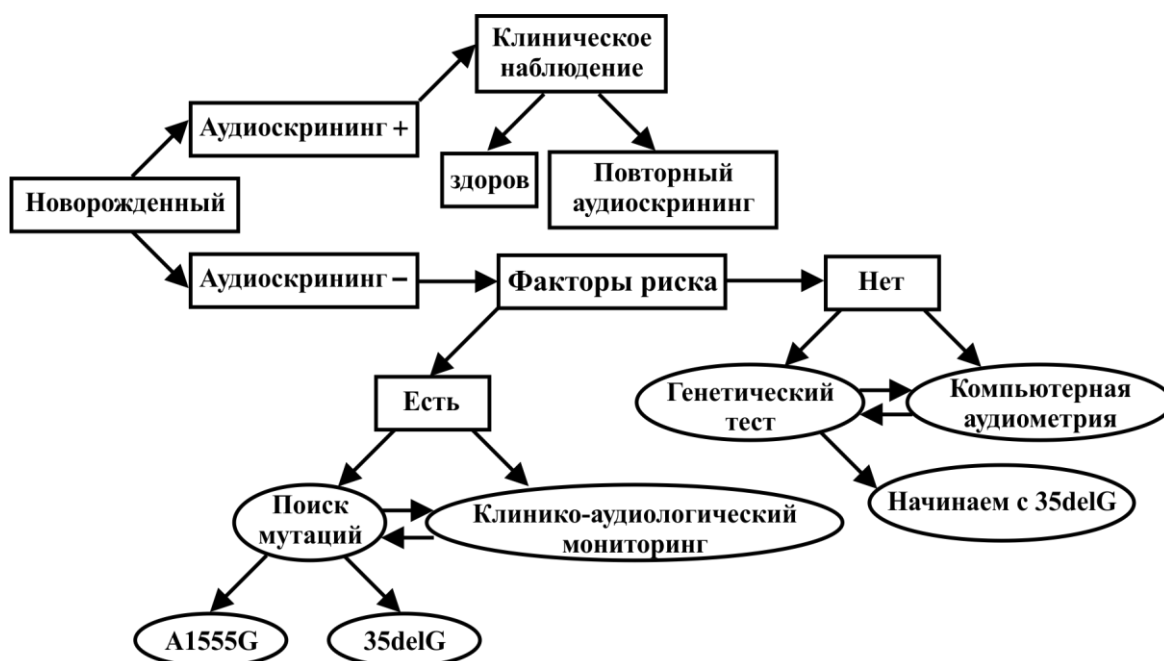


Рисунок 5 – Алгоритм обследования новорожденных и детей раннего возраста с целью ранней диагностики наследственной формы несиндромальной СНТ

Молекулярно-генетическое обследование ребенка целесообразно проводить при подозрении на СНТ независимо от семейного анамнеза, при затруднении выполнения или интерпретации аудиологических тестов. Факт наличия мутации 35delG в гомозиготном состоянии в 100,0% случаев является подтверждением диагноза СНТ. Дети с диагностированной мутацией в гетерозиготном состоянии требуют дальнейшего углубленного молекулярно-генетического тестирования и клинико-аудиологического мониторинга.

Метод генетического тестирования характеризуется отсутствием побочных эффектов, неинвазивностью (соскоб со слизистой щеки), возможностью применения в амбулаторной практике с забором материала средним медицинским персоналом и равнозначной стоимостью с аудиологическим обследованием объективными методами. Разработанная программа ранней диагностики и профилактики наследственной формы СНТ позволяет установить этиоло-

гию заболевания, определить план реабилитационных (абилитационных) мероприятий, наметить профилактические направления (рисунок 6).

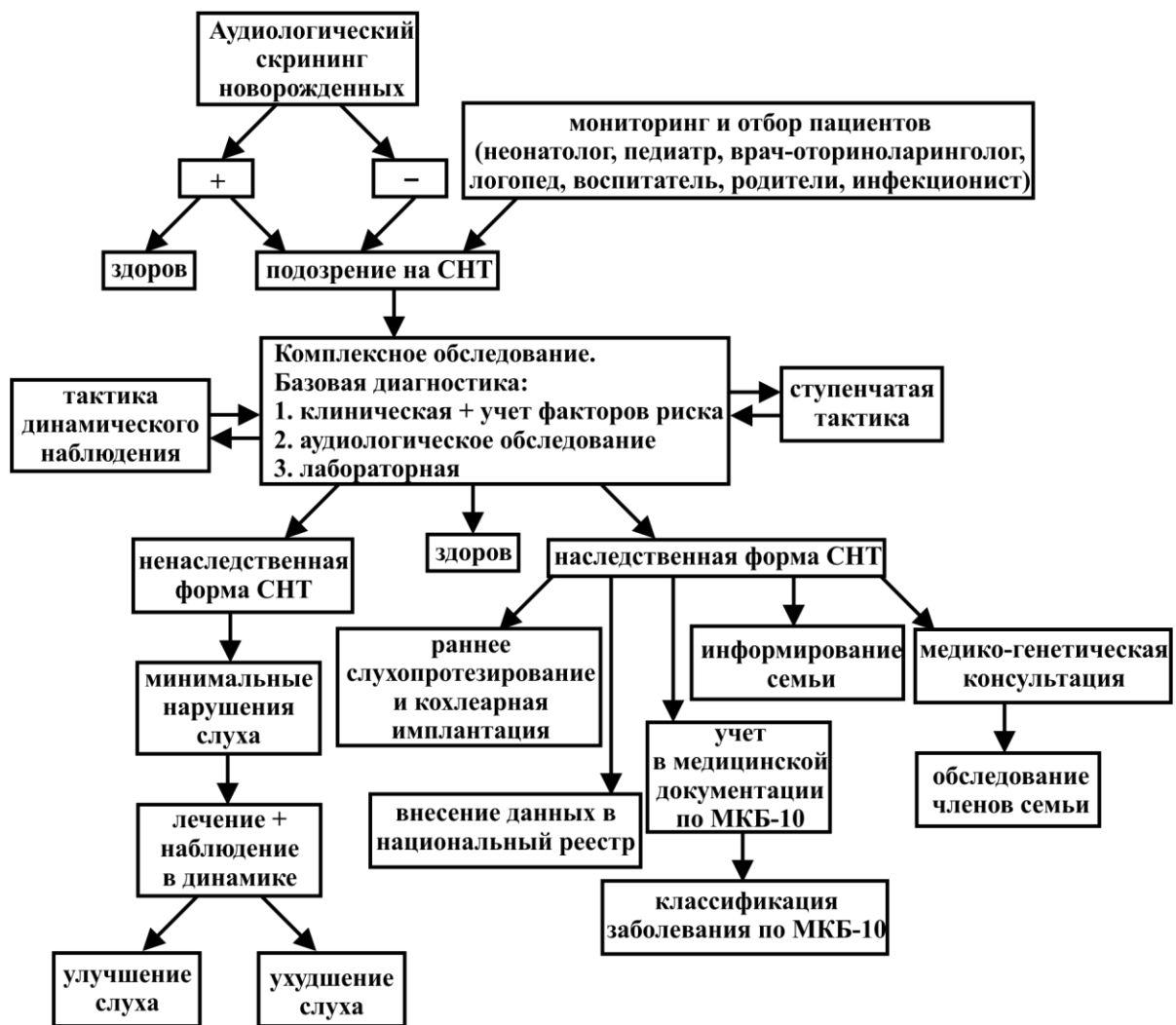


Рисунок 6 – Программа своевременной диагностики наследственной формы несиндромальной СНТ у детей (принцип комплексного, ступенчатого обследования с динамическим наблюдением)

Установление мутационной этиологии заболевания является ступенью профилактического направления рождения детей с СНТ. При подтверждении наследственной природы несиндромальной тугоухости по МКБ-10 заболевание должно быть зарегистрировано как «Н 91.3 – мутационная глухота» в классе VIII – болезни уха и сосцевидного отростка. Учет пациентов с *35delG* ассоциированной тугоухостью как аутосомно-рецессивным заболеванием позволит прогнозировать рождение детей с наследственной формой нарушения слуха. Соответствующая квалификация заболевания в амбулаторной карте у пациента с аминокликозид-индуцированной тугоухостью позволит предотвратить случаи глухоты у членов семьи, носителей митохонд-

риальной мутации A1555G. Комплексное ступенчатое обследование с динамическим наблюдением за ребенком позволяет установить минимальные нарушения слуха или прогрессирование тугоухости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Молекулярно-генетическое обследование детей Республики Беларусь (N = 392), страдающих двусторонней несиндромальной нейросенсорной тугоухостью, позволило установить, что у 62,2% пациентов (N = 244) заболевание имеет наследственную форму и в 58,4% (N = 229) обусловлено мажорной европейской мутацией *35delG* в гене *GJB2*. У 45,7% детей мутация *35delG* обнаружена в гомозиготном, а у 12,7% пациентов – в гетерозиготном состоянии. Высокая распространенность мутации зарегистрирована в Гомельской области (73,8%). Установлен спектр других обнаруженных у пациентов мутаций в ядерном и митохондриальном геномах с мутацией *312del14* (N = 2) в гомозиготном состоянии и *167delT / 235delC* (N = 2). Аминогликозид-индуцированная глухота у носителей митохондриальной мутации A1555G выявлена у 0,8% детей (N = 3) [1, 2, 3, 12, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23].

В группе сравнения взрослых лиц с приобретенной нейросенсорной тугоухостью, обусловленной профессиональными вредностями, мутация *35delG* обнаружена только в гетерозиготном состоянии в 7,1% случаев и соответствует распространенности гена в популяции Республики Беларусь ($p_{\text{Клоппера-Пирсона}} > 0,05$) [5, 10].

2. Семейный анамнез не является ведущим диагностическим признаком наследственной этиологии несиндромальной нейросенсорной тугоухости. Слышащих родителей имели 54,9% детей (N = 84/153) с *35delG* ассоциированной тугоухостью. У детей раннего возраста при оценке фенотипических признаков ненаследственной формы тугоухости наиболее значимыми клиническими критериями являются перинатальные факторы риска, наличие сопутствующей неврологической патологии, задержка развития моторных навыков, отсутствие которых указывает на необходимость исключения наследственной этиологии заболевания. В группе детей без мутации (N = 84/142; 59,1%) по сравнению с пациентами с *35delG* ассоциированной тугоухостью как в гомозиготном (N = 72/160; 45,0%), так и в гетерозиготном (N = 17/39; 43,5%) состоянии факторы перинатальной патологии встречаются достоверно чаще; $p_{\text{Фишера}} = 0,03$. Среди пациентов с ненаследственной тугоухостью достоверно чаще отмечено рождение ребенка с малой массой тела (медиана 3020 грамм ({2400; 3500}) и недоношенностью (28,6% случаев) по сравнению с группами сравнения 3350 грамм ({3037; 3650}) и 3200 грамм ({3000; 3590}), также

9,8% и 13,9% недоношенных детей соответственно; $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,02$. Пренатальная патология и инфекционные заболевания в постнатальном периоде одинаково часто отмечены у детей в группах сравнения [8, 9, 11, 13, 20].

3. У детей раннего возраста установлено различие в сроках диагностики двустороннего несиндромального нейросенсорного нарушения органа слуха. Ненаследственная форма тугоухости на фоне морфофункциональной незрелости ребенка достоверно позже замечена родителями в 15,0 мес. ($\{9,75; 24,0\}$) и подтверждена медицинским обследованием в 24,0 мес. ($\{17,0; 36,0\}$) по сравнению с пациентами наследственной формой заболевания в 12,0 мес. ($\{6,0; 24,0\}$); $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,002$ и в 18,0 мес. ($\{12,0; 30,0\}$); $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,0001$ соответственно. По данным объективных методов исследования слуха не выявлено качественных и количественных особенностей наследственной и ненаследственной формы тугоухости. Отсутствовала регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в 100% случаев, стапедального рефлекса в 94,1% и 85,2% исследований; $p_{\text{Фишера}} > 0,05$, а также порога V волны коротколатентных вызванных потенциалов мозга при интенсивности звука более 90 дБ в 59,1% ($n = 26/44$) и 65,6% ($n = 21/32$; $p_{\text{Фишера}} = 0,08$) исследований. Не установлено различий в латентности V пика на 90 дБ с медианой 5,8 мс ($\{5,7; 6,0\}$) и 6,0 мс ($\{5,50; 6,4\}$) соответственно; $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,09$. Методом дисперсионного анализа не отмечено статистически достоверной разницы ($r = 0,6$; $p > 0,05$) между генотипом и зависимостью латентность/интенсивность. Выявлены варианты клинического проявления наследственной формы нейросенсорной тугоухости у детей в доречевом периоде: в 15,0% наблюдений дети прошли аудиологический скрининг с регистрацией отоакустической эмиссии [7].

Для детей школьного возраста характерно более глубокое нарушение органа слуха при всех видах мутационной тугоухости. Данными тональной пороговой аудиометрии доказано достоверное превалирование IV степени тугоухости по классификации Всемирной организации здравоохранения в группе детей с *35delG* мутационной тугоухостью ($N = 86/142$; 60,5%) по сравнению с группой детей без нее ($N = 58/116$; 50,0%); $p_{\text{Фишера}} = 0,02$. Не выявлено статистически достоверного различия форм аудиограмм с превалированием нисходящего вида кривой при наследственной форме заболевания ($n = 130/286$; 45,5%) и при отсутствии мутаций ($n = 104/232$; 44,8%; $p_{\text{Фишера}} = 0,36$) или аудиограммы остаточного слуха ($n = 86/286$; 30,0% и $n = 82/232$; 35,3%; $p_{\text{Фишера}} = 0,36$), а также по абсолютному значению порога слуха на лучше слышащее ухо с медианой 92,5 дБ ($\{81,6; 97,5\}$) и 90,6 дБ ($\{75,0; 97,5\}$); $p_{\text{Уилкоксона}} = 0,35$ соответственно [11].

4. На основе результатов анализа молекулярно-генетического исследования, клиничко-аудиологического мониторинга и факторов риска развития

двусторонней несиндромальной нейросенсорной тугоухости разработан и внедрен алгоритм комплексного, ступенчатого обследования детей в доречевом периоде при подозрении на наследственную форму снижения слуха (патенты, инструкция по применению). Проведение комплексного обследования ребенка обеспечивает раннее выявление детей с патологическим генотипом, включая тех, у которых нарушение слуха на момент рождения клинически не выражено. Нахождение мутации *35delG* в гомозиготном состоянии достоверно свидетельствует о наследственной форме нейросенсорного поражения органа слуха. Дети с гетерозиготным носительством мутации требуют проведения более углубленного молекулярно-генетического анализа и клинико-аудиологического мониторинга. Учет пациентов с диагностированной наследственной формой нейросенсорной тугоухости с квалификацией заболевания по Международной классификации болезней-10 как «мутационная глухота» является профилактическим направлением заболевания [4, 16, 24, 25, 26, 27].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В комплекс диагностических мероприятий по выявлению нейросенсорной тугоухости у детей раннего возраста необходимо включать молекулярно-генетическое обследование, начиная с поиска мутации *35delG* в гене *GJB2*. Нахождение мутации в гомозиготном состоянии достоверно свидетельствует о наличии тугоухости у ребенка [25].

2. Подтверждение наследственной природы несиндромальной нейросенсорной тугоухости позволяет отнести это заболевание в соответствии с МКБ-10 к группе «Н 91.3 – мутационная глухота» в классе VIII – болезни уха и сосцевидного отростка с внесением данных в созданный национальный реестр глухих и слабослышащих детей Республики Беларусь.

3. У детей в доречевом периоде с высокой степенью тугоухости необходимо подтвердить или исключить наследственную этиологию заболевания. Это поможет врачу-оториноларингологу составить план эффективных реабилитационных и абилитационных мероприятий (слухопротезирование и кохлеарная имплантация), направленных на восстановление слуха.

4. Выявление групп риска, молекулярно-генетическое тестирование для исключения наследственной формы нейросенсорного поражения слуха у детей раннего возраста, медико-генетическое консультирование при планировании семьи являются эффективными подходами к ранней диагностике и профилактике рождения ребенка с тугоухостью, которые следует внедрять в акушерскую и педиатрическую службы [27].

5. Для профилактики приобретенной тугоухости, связанной с митохондриальной мутацией *A1555G*, и возникшей у ребенка после лечения ототок-

сичными антибиотиками, необходимо молекулярно-генетическое обследование членов семьи по материнской линии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в научных журналах

1. Генетическая природа сенсоневральной тугоухости у жителей Беларуси / Н.Г. Даниленко, М.Г. Синявская, А.М. Левая-Смоляк, О.А. Олейник, Е.П. Меркулова, О.Г. Давыденко // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 2–3. – С. 42–44.
2. Даниленко, Н.Г. Сенсоневральная тугоухость, спровоцированная аминогликозидными антибиотиками – реально ли снизить риск? / Н.Г. Даниленко, Е.П. Меркулова, А.М. Левая-Смоляк // ARS medica. Искусство медицины. Оториноларингология. – 2010. – № 11 – С. 47–50.
3. Левая-Смоляк, А.М. Актуальность генетического скрининга тугоухости у новорожденных в Республике Беларусь / А.М. Левая-Смоляк // Вестн. оториноларингологии. – 2010. – № 5. – Прил. – С. 323–325.
4. Врожденная цитомегаловирусная инфекция – как проблема нейросенсорной тугоухости у детей / Т.А. Артемчик, А.М. Левая-Смоляк, Н.В. Беляева, С.У. Реут // Мед. панорама. – 2011. – № 2. – С. 15–17.
5. Диагностическая значимость методов исследования лабиринта в алгоритме ранней диагностики профессиональной сенсоневральной тугоухости у работников локомотивных бригад / Т.В. Булацкая, В.Б. Панкова, Е.П. Меркулова, А.Н. Качинский, С.А. Лихачев, А.М. Левая-Смоляк, Н.Г. Даниленко // Мед. новости. – 2011. – № 9. – С. 86–90.
6. Левая-Смоляк, А.М. Клинико-аудиологический алгоритм обследования детей с риском прелингвальной прогрессирующей тугоухости / А.М. Левая-Смоляк // ARS medica. Искусство медицины. Оториноларингология. – 2011. – № 19. – С. 18–24.
7. Объективные методы исследования слуха при сенсоневральной тугоухости различной этиологии у детей / Э.А. Стринкевич, А.М. Левая-Смоляк, Н.В. Беляева, Е.П. Меркулова // ARS medica. Искусство медицины. Оториноларингология. – 2011. – № 19. – С. 52–54.
8. Clinical peculiarities of the non-syndromic sensorineural deafness in children of Belarus / A. Levaya-Smaliak, E. Merkulova, N. Danilenko, N. Belyayeva // J. Hearing Science. – 2011. – Vol. 1, N 2. – P. 57–59.
9. Клинические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в Республике Беларусь / А.М. Левая-Смоляк, М.Г. Синявская, Е.П. Меркулова, О.А. Олейник, Н.Г. Даниленко, А.Л. Грибач // Мед. журнал. – 2012. – № 2. – С. 79–81.
10. Методы исследования функционального состояния органа слуха и равновесия у водителей локомотива для ранней диагностики профессиональной сенсоневральной тугоухости / Т.В. Булацкая, В.Б. Панкова,

Е.П. Меркулова, С.А. Лихачев, А.Н. Качинский, А.М. Левая-Смоляк, Н.Г. Даниленко // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 3. – С. 11–14.

11. Функциональная характеристика органа слуха при генетической и негенетической тугоухости: анализ аудиограмм / А.М. Левая-Смоляк, Е.П. Меркулова, О.А. Алейник, Е. Лёле, Э.А. Стринкевич // Мед. новости. – 2012. – № 7. – С. 87–90.

12. Spectrum of genetic changes in patients with non-syndromic hearing impairment and extremely high carrier frequency of 35delG GJB2 mutation in Belarus / N. Danilenko, M. Siniauskaya, O. Olejnik, A. Levaya-Smaliak, E. Merkulova, A. Kushniarevich, A. Shymkevich, O. Davydenko // Plos one. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. 1–7 (on-line электронный журнал).

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

13. Левая-Смоляк, А.М. Факторы риска тугоухости у детей / А.М. Левая-Смоляк, Н.Г. Даниленко, Е.П. Меркулова // Актуальные вопросы этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у детей : тез. Респ. науч. семинара с междунар. участием к 25 лет. юбилею кафедры дет. инфекц. болезней БГМУ, г. Минск, 28 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 64–65.

14. Левая-Смоляк, А.М. Эпидемиологическая характеристика сенсоневральной тугоухости у детей, обусловленной носительством мутации 35delG в гене *GJB2* / А.М. Левая-Смоляк, Е.П. Меркулова, Н.Г. Даниленко // Актуальные вопросы детской оториноларингологии и 75-летие кафедры оториноларингологии УО «Витебский гос. мед. ун-т» : материалы науч.-практ. конф., г. Витебск, 9–10 сент. 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 14–16.

15. 35delG мутация гена *GJB2* основной фактор развития несиндромальной сенсоневральной тугоухости у пациентов в Беларуси / М.Г. Синявская, О.А. Олейник, Е. Венская, Е.П. Меркулова, А.М. Левая-Смоляк, Н.Г. Даниленко // Генетика и биотехнология на рубеже тысячелетий : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 45-летию основания ин-та генетики и цитологии Нац. акад. наук Беларуси, г. Минск, 25–29 окт. 2010 г. – Минск, 2010. – С. 22.

16. Артемчик, Т.А. Организация комплексного обследования детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией как группы высокого риска прелингвальной позднопроявляющейся сенсоневральной тугоухости / Т.А. Артемчик, А.М. Левая-Смоляк // Труды молодых ученых 2011 : сб. науч. работ. – Минск, 2011. – С. 3–6.

17. Левая-Смоляк, А.М. Генетическая природа несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей / А.М. Левая-Смоляк, Е.П. Меркулова, Н.Г. Даниленко // Отология. Актуальные аспекты : учеб.-мет. пособие /

Е.П. Меркулова [и др.] ; под ред.Е.П. Меркуловой, Л.Г Петровой. – Минск, 2011. – Гл. 4. – С. 157–174.

18. Левая-Смоляк, А.М. Клинико-генетические особенности несиндромальной сенсоневральной тугоухости у детей / А.М. Левая-Смоляк, Е.П. Меркулова, Н.Г. Даниленко // Новые технологии в решении проблемы патологии голоса, слуха и речи : материалы Респ. науч.-практ. конф. оториноларингологов с междунар. участием, посвящ. 50-летию каф. оториноларингологии УО «ГрГМУ», г. Гродно, 19–20 мая 2011г. – Гродно, 2011. – С. 17–18.

19. Левая-Смоляк, А.М. Эпидемиология несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей / А.М. Левая-Смоляк // Материалы 39-й конф. молодых ученых. – [Опубл. в журн.] Вестн. Смоленской мед. акад. – 2011. – Спец. вып. – С. 27–28.

20. Несиндромальная сенсоневральная тугоухость, вызванная мутациями митохондриальной ДНК / О.А.Олейник, М.Г. Синявская, Е.П. Меркулова, А.М. Левая-Смоляк, Н.Г. Даниленко // Генетика и биотехнология XXI века : проблемы, достижения, перспективы : материалы Международной науч. конф., г. Минск, 8–11 октября 2012 г. – Минск, 2012. – С.211–212.

21. Levaya-Smaliak, A. Frequency of accuracy of recessive 35delG mutation in GJB2 gene in children with sensorineural hearing loss / A. Levaya-Smaliak, A. Merculava, N. Danilenko // Abstractband zur 81. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf–und Hals–Chirurgie, Wiesbaden, Germany, 12–16 Mai 2010. – Wiesbaden, 2010. – P. 141.

22. Can hearing loss be caused by T961G/12 rRNA mitochondrial mutation? / N. Danilenko, M. Sinjauskaja, O. Olejnik, E. Merculova, A. Levaya-Smaliak, E. Kushnerevich // Abstract of European Meeting of Mitochondrial Pathology EUROMIT 8. Zaragoza, Spain, 20–23 June 2011. – Zaragoza, 2011. – P. 383.

23. Levaya-Smaliak, A. Mitochondrial Mutations in Belarus Patients with sensorineural hearing loss / A. Merculava, N. Danilenko, A. Levaya-Smaliak, M. Sinjauskaja, O. Davydenko // Abstractband zur 82. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde, Kopf–und Hals–Chirurgie, Freiburg, Germany, 1–5 Juni 2011. – Freiburg, 2011. – P. 161–162.

Методические рекомендации

24. Комплексная программа клинико-аудиологического и молекулярно-генетического скрининга тугоухости у детей : метод. рекомендации / Э.А. Стринкевич, Е.П. Меркулова, Н.Г. Даниленко, А.М. Левая-Смоляк, О.А. Алейник, М.Г. Синявская. – Минск: БелМАПО, 2012. – 15 с.

Патент

25. Способ ранней диагностики долигвальной нейросенсорной тугоухости у детей : заявка на пат. № А20120549 / Е.П. Меркулова, А.М. Левая-Смоляк, О.Г. Давыденко, Н.Г. Даниленко, М.Г. Синявская, О.А. Олейник ; заявитель УО «Белорус. гос. мед. ун-т» (приоритетная справка от 13.06.2012 г.).

26. Способ седации при аудиологическом исследовании у новорожденных : заявка на пат. № А20120089 / Е.П. Меркулова, К.Н. Устинович, А.М. Левая-Смоляк, Н.В. Беляева ; заявитель УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; приоритетная справка от 9.04.2012 г.).

Инструкция по применению

27. Алгоритм комплексного обследования детей группы высокого риска доречевой позднопроявляющейся сенсоневральной тугоухости : инструкция по применению № 048-0511 : утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 22.07.11 / Е.П. Меркулова, И.Г. Германенко, Н.Г. Даниленко, А.М. Левая-Смоляк, Т.А. Артемчик, Н.В. Беляева, К.Н. Устинович ; УО «Белорус. гос. мед. ун-т», УЗ «3-я городская детская клиническая больница г. Минска». – Минск, 2011. – 18 с.

РЭЗЮМЭ

Левая-Смаляк Анастасія Міхайлаўна Клініка-генетычныя асаблівасці несіндрамальнай нейрасэнсорнай тугавухасці ў дзяцей Рэспублікі Беларусь

Ключавыя словы: нейрасэнсорная тугавухасць, ранняя дыягностыка, дамоўны перыяд, малекулярна-генетычнае абследаванне.

Аб’ект даследавання: 392 дзіцяці з усіх абласцей Рэспублікі Беларусь і 98 дарослых з нейрасэнсорнай тугавухасцю.

Мэта даследавання: распрацаваць праграму своечасовай дыягностыкі і прафілактыкі генетычна асацыіраванай несіндрамальнай нейрасэнсорнай тугавухасці ў дзяцей на аснове яе фена- і генатыпічных асаблівасцей у Рэспубліцы Беларусь.

Метады даследавання: клінічныя, аўдыялагічныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ў Рэспубліцы Беларусь устаноўлена высокая ўдзельная вага (62,2%) мутацыйнай прыроды нейрасэнсорнай тугавухасці (СНТ) з найбольшай сустракальнасцю ў Гомельскай вобласці (73,8%) і з перавагай мажорнай мутацыі *35delG*. Распрацавана і ўкаранёна комплексная праграма ранняй дыягностыкі СНТ у дзяцей у дамоўным перыядзе з фарміраваннем груп рызыкі тугавухасці для малекулярна-генетычнага тэставання, навізна якой пацверджана патэнтамі Рэспублікі Беларусь. Тактыка ступенчатага абследавання, пачынаючы з пошука мажорнай мутацыі і дынамічнага назірання за дзіцём, дазваляе своечасова дыягнаставаць захворванне, выявіць мінімальныя слыхавыя парушэнні і прагрэсаванне тугавухасці. Устанаўленне мутацыйнай этыялогіі захворвання з’яўляецца ступенню прафілактычнага напрамку нараджэння дзяцей з паніжаным слыхам.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: дыягностыка, лячэнне, прафілактыка нейрасэнсорнай тугавухасці.

Галіна прымянення: отарыналарынгалогія, педыятрыя, генетыка.

РЕЗЮМЕ

Левая-Смоляк Анастасия Михайловна
Клинико-генетические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в Республике Беларусь

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, доречевого период, ранняя диагностика, молекулярно-генетическое обследование.

Объект исследования: 392 ребенка всех областей Республики Беларусь и 98 взрослых с нейросенсорной тугоухостью.

Цель исследования: разработать программу своевременной диагностики и профилактики наследственной формы двусторонней несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей на основании ее фено- и генотипических особенностей в Республике Беларусь.

Методы исследования: клинические, аудиологические, молекулярно-генетические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые в Республике Беларусь установлен высокий удельный вес (62,2%) мутационной природы нейросенсорной тугоухости (СНТ) с наибольшей встречаемостью в Гомельской области (73,8%) с превалированием мажорной мутации *35delG*. Разработана и внедрена комплексная программа ранней диагностики СНТ у детей в доречевом периоде с формированием групп риска тугоухости для молекулярно-генетического тестирования, новизна которой подтверждена патентами Республики Беларусь. Тактика ступенчатого обследования, начиная с поиска мажорной мутации и динамического наблюдения за ребенком, позволяет своевременно диагностировать заболевание, выявить минимальные слуховые нарушения и прогрессирование тугоухости. Установление мутационной этиологии заболевания является степенью профилактического направления рождения детей со сниженным слухом.

Рекомендации по использованию: диагностика, лечение, профилактика нейросенсорной тугоухости.

Область применения: оториноларингология, педиатрия, генетика.

SUMMARY

Levaya-Smaliak Anastasiya Michaylovna
**Clinical genetic features of non-syndromic sensorineural hearing loss
in children living in Belarus**

Key words: sensorineural hearing loss (SNHL), prelingual period, early diagnostics, molecular genetic testing.

Object of research: 392 children and 98 adults with sensorineural hearing loss.

Aim of research: to work out program of early diagnostics and prevention of hereditary form of bilateral non-syndromic sensorineural hearing loss in children on the grounds of its phenotypic and genotypic features in Republic of Belarus.

Methods of research: clinical, audiological, molecular genetic, statistical.

Research findings and their novelty: for the first time ever in our country the high proportion of children with genetic nature of non-syndromic sensorineural hearing loss has been established (62.2%) with the highest occurrence in Gomel region (73.8%) and with prevalence of major mutation 35delG everywhere. The integrated program was elaborated and implemented in Belarus including SNHL early diagnostics for prelingual children followed by risk groups formation and molecular genetic testing. The novelty of the program has been confirmed with licences of Republic of Belarus. The tactics of stepwise screening starting with the major mutation search and dynamic observation of the child enables early diagnostics of the disease, identification of minimal hearing disorders and progression of hearing loss. The determination of mutational aetiology of SNHL is the step towards the preventive strategy of hearing impaired children delivery.

Recommendations for using: diagnostics, treatment, prevention of sensorineural hearing loss.

Area of application: otorhinolaryngology, pediatrics, genetics.

Подписано в печать 01.03.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,37. Тираж 60 экз. Заказ 92.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.