



УДК: 616. 28–008. 1–056. 7 (575. 1)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕСИНДРОМАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**Н. Ж. Хушвакова****GENETIC ASPECTS OF CONGENITAL NON-SYNDROMIC HEARING DISORDERS IN CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION****N. J. Hushvakova***Самаркандский медицинский институт, Республика Узбекистан
(Зав. каф. оториноларингологии ФУВ – проф. У. Л. Лутфуллаев)*

Настоящий прорыв в области молекулярно-генетических знаний об органе слуха выводит на качественно иной уровень подхода к установлению причин тугоухости и разработку эффективных способов лечения. Возможности ДНК-диагностики наследственных нарушений слуха открывают новые пути эффективной профилактики.

В этой связи возрастает роль медико-генетического консультирования, пренатальной и постнатальной диагностики наследственной тугоухости. Необходимость организации особого диспансерного учета семей, угрожаемых по возникновению тугоухости, и выделение групп риска среди детей предлагалось. Идентификация патологических мутаций в семьях с разными формами наследственной тугоухости позволила описать клинические проявления при изменениях в различных генах.

С целью поиска мутации 35delG в гене Cx26 проведены скрининговые осмотры в дошкольных и школьных учреждениях для слабослышащих и глухих детей.

По результатам ДНК-диагностики гена Cx26 нами выделены три группы пациентов. Группа гомозигот по мутации 35delG, генотип $\div/\div$, составила 39% (146/374). Гетерозиготы по мутации 35delG, генотип $\div/N$, обнаружены в 14% (51/374). Установлено 23 случая с биаллельным наследованием мутаций гена Cx26 и 1 случай дигенного наследования мутации 35delG гена Cx26 и крупной делеции гена Cx30.

Ключевые слова: врожденная тугоухость, мутация 35 delG в гене Cx26, инбридинг.

Библиография: 10 источников.

The real achievement in the field of molecular and genetic knowledge about the hearing organ put out us to the qualitative other level of approaches in order to determine the causes of hearing loss and to elaborate the effective methods of treatment. The possibilities of DNA-diagnostics of congenital hearing disorders open us the new ways for the effective prevention. In that case it is increases the role of medical and genetic consultation, prenatal and postnatal diagnostics of congenital hearing loss. It was considered the necessity to organize of the special dispanser registration of families which have menacing condition for the development of congenital hearing loss and to determine the risk group among children. Identification of the pathologic mutation in the families with different types of congenital hearing loss allowed us to illustrate the clinical manifestation of the changes in the different genes.

In order to look for a mutation of 35 delG in gene Cx26 we carried out the screening observations in the special educational schools for children who have hearing loss and deafness. For the maximal involving of parents who have children with hearing disorders and for specification of the information about the family it was predominantly spreading the special worked out questionnaires.

By the results of DNA-diagnostic of gene Cx26 we were determined three types of patients. 39% of patients (146/374) belongs to the group of homozygote patients according to mutation of 35delG, genotype $\div/\div$. 14% of patients (57/374) belong to the group of heterozygote patients according to mutation of 35delG, genotype $\div/N$. In were determined 23 cases with biallel inheritance of the mutation in gene Cx26 and 1 case with digenic inheritance the mutation of 35delG in gene Cx26 and in a big deletion of gene Cx30.

Key words: congenital hypoacusis, 35 delG mutation in Cx26 gene, inbriding

Bibliography – 10 sources.



По данным ВОЗ, на сегодняшний день в мире насчитывается более 250 млн. человек с нарушениями слуха различного генеза, что составляет 4, 2% от всей популяции земного шара. [1, 2, 4].

Настоящий прорыв в области молекулярно-генетических знаний об органе слуха выводит на качественно иной уровень подхода к установлению причин тугоухости и разработку эффективных способов лечения [7]. Возможности ДНК-диагностики наследственных нарушений слуха открывают новые пути эффективной профилактики.

В этой связи возрастает роль медико-генетического консультирования, пренатальной и постнатальной диагностики наследственной тугоухости. Существует необходимость организации особого диспансерного учета семей, угрожаемых по возникновению тугоухости, и выделение групп риска среди детей стало насущной необходимостью. Идентификация патологических мутаций в семьях с разными формами наследственной тугоухости позволила описать клинические проявления при изменениях в различных генах [7, 9].

Комплексные медицинские осмотры, проведенные в различных регионах земного шара, показали, что более чем у 6% населения обнаружены изменения слуховой функции, причем у 0, 65–2% из них выявлен социально неадекватный слух. Наследственные нарушения слуха, составляя значительную долю всех врожденных форм глухоты и тугоухости, требуют особого подхода в силу специфичности методов их профилактики. Не менее важная проблема – генетическая гетерогенность наследственных нарушений слуха. Исследование генетической гетерогенности важно как для изучения этиологии глухоты и выработки на этой основе подходов к патогенетическому лечению, так и для корректного медико-генетического консультирования [1, 2].

Известен относительный вклад мутаций в некоторых генах в развитие врожденных и речевых нарушений слуха: в ряде стран Европы и США мутации в гене коннексина 26 (Cx26) составили 59%, в 5% случаев выявлены мутации в генах Cx30 и кадгерина 23. В отдельных странах в 5% случаев обнаружены мутации миозина 15, пендрина, стереосилина, в 3% случаев определены мутации отоферлина и митохондриального гена 12S r-РНК. Выраженная генетическая гетерогенность нарушений слуха считается главной проблемой точной диагностики причин тугоухости [9, 10].

Однако на диспансерном учете состоит значительно меньшее число пациентов, что обусловлено рядом социальных причин. Роль генетических факторов в развитии заболеваний слуха у детей раннего возраста является одной из наименее изученных проблем. Данная проблема особенно актуальна в нашем регионе, где сохраняется еще факт вступления в брак кровных родственников (инбридинг) [6]. По частоте инбредных браков лица узбекской национальности занимают второе место в мире после Египта, первое в странах СНГ. Большую роль в поддержании высокой частоты инбридинга играют различные национальные, религиозные, кастовые и социально-экономические факторы. По данным различных авторов [4, 7], в результате кровнородственных браков увеличивается пренатальная, постнатальная, детская смертность, повышается частота наследственных болезней и врожденных уродств.

Проблема диагностики, лечения и реабилитации тугоухости и глухоты была и остается актуальной во всем мире. Особенное значение она имеет в детской отиатрии, так как от состояния слуха ребенка зависит развитие речи. Последствия тугоухости и глухоты ребенка могут быть различными. Они зависят от возраста, в котором произошло нарушение слуха, срока обнаружения дефекта, степени нарушения слуха и своевременности начала реабилитационных мероприятий [3, 4].

Неполноценность слухового гнозиса обуславливает недоразвитие экспрессивной стороны речи – нарушение звукопроизношения, слоговой структуры слов, оформление фраз и построение высказываний [4, 6]. При значительных потерях слуха развитие речи возможно только у части детей, и необходимым условием для этого является раннее слухопротезирование и многолетние занятия с сурдопедагогом [1, 4, 6].

Целью нашей работы явилось исследование состояния слуховой функции у детей с нейросенсорной тугоухостью для определения наследственности и дальнейшей тактики лечения, и их реабилитации.



Пациенты и методы исследования

Материал исследований получен в ходе экспедиционных работ в школах и интернатах Самарканда №126 и №61. Всем больным проведено оториноларингологическое и генетическое исследование. Было проведено комплексное обследование детей: консультация детского сурдолога, сурдопедагога, логопеда, осмотр ЛОР-органов, проведена тональная пороговая аудиометрия (аудиометр МА-31), импедансометрия.

С целью поиска мутации 35delG в гене Sx26 проведены скрининговые осмотры в дошкольных и школьных учреждениях для слабослышащих и глухих детей. Для максимального привлечения родителей, имеющих детей с нарушением слуха, и уточнения данных о семье предварительно распространялись специально разработанные анкеты.

При первичном обследовании детей тщательно изучали историю развития ребенка, в том числе течение беременности, роды, перенесенные заболевания, обращали внимание на речь, словарный запас, уровень умственного развития. Камертональное исследование использовалось для определения наличия или отсутствия реакции ребенка на звук, что оценивалось по движению головы, глаз, по изменению выражения лица.

На следующем этапе анализировались характер и степень поражения органа слуха. Изучалась этиологическая структура исследованной выборки до и после проведения скрининга изменений в гене Sx26.

Генетические исследования включали клинико-генеалогический и ПЦР диагностику. Генеалогическим методом определяли тип кровнородственности или эндогамности брака, а также тип наследования, методом кариотипирования проводили анализ хромосом [8].

Для детей и подростков с тугоухостью и глухонемой в г. Самарканде Узб. Р. созданы две специализированные средние школы – школа-интернат и детский сад, принимающие учеников со всей Республики. В целом в специализированных учебных заведениях Самарканда находятся 560 детей с врожденной и наследственной тугоухостью и 105 слабо слышащих детей.

Результаты и их обсуждение

В результате исследований нами были выявлены 560 детей с различными формами нейросенсорной тугоухости. Изучаемая нами зона в количественном отношении представляла в основном городской контингент, по нему следует отметить, что число больных города и села существенно различалось. Показатель заболеваемости патологией слуха у городского населения составил 0,09% (504), сельского – 0,01% (56). Таким образом, заболеваемость городского населения в несколько раз превышала соответствующий показатель для села. Такого высокого показателя как у сельского, так и у городского населения не выявлено ни в какой изучаемой нами зоне. Большинство детей с врожденной патологией слуха имеют слышащих родителей. Отсутствие сведений о других родственниках, имеющих нарушение слуха, не исключает возможность генетической природы заболевания. При отсутствии молекулярных методов исследования правильное консультирование семей таких пациентов практически невозможно.

В интернате №61 для глухонемых насчитывается 286 детей (165 мальчиков и 121 девочка) с диагнозом врожденной глухоты. В личном деле 175 из них ранее значился диагноз врожденной двухсторонней нейросенсорной тугоухости. Школа-интернат №126 «для слабослышащих» насчитывает 105 учеников (62 мальчика, 43 девочки). При обследовании у большинства пациентов отмечена врожденная тугоухость II-III степени смешанного типа. На учете детского сада для детей дошкольного возраста состоят 33 ребенка (23 мальчика и 10 девочек), у 23 из которых был диагноз нейросенсорной тугоухости, у 5 тугоухость по смешанному типу и у 5 – глухота и глухонемота.

В анамнезе 552 (98,7%) детей, родители которых являлись между собой родственниками, тугоухость и глухота носили наследственный характер, преимущественно по аутосомно-рецессивному типу.

Потребность в медико-генетическом консультировании подчеркнули только 35% опрошенных семей, в том числе 13% нуждались в ретроспективном и 22% в проспективном консультировании. Отрицательный ответ на вопрос о необходимости консультации генетика для семьи был получен в 55%.



Таким образом, частота врожденных и наследственных нарушений слуха у населения Самарканда с пригородами составила 0, 1% человека, что не превышает показатели других городов. В структуре заболеваемости число больных с врожденной и наследственной формами глухоты (59, 7%) значительно превысило число больных с другой тугоухостью. Изучение возрастного-полового состава больных с врожденной и наследственной формами нарушения слуховой функции показало, что мальчиков больше, чем девочек (соответственно 248 и 164).

Таким образом, общее число случаев врожденной и доречевой тугоухости в значительной степени складывалось из нарушений слуха у детей со слышащими родителями и из несиндромальных форм, что согласуется с данными других исследований.

По результатам ДНК-диагностики гена *Sx26* нами выделены три группы пациентов. Группа гомозигот по мутации 35delG, генотип $\div/\div$, составила 39% (146/374). Гетерозиготы по мутации 35delG, генотип $\div/N$, обнаружены в 14% (51/374). Установлено 23 случая с биаллельным наследованием мутаций гена *Sx26* и 1 случай дигенного наследования мутации 35delG гена *Sx26* и крупной делеции гена *Sx30*.

Результаты популяционно-генетических исследований населения Самарканда показали, что у 330 (59, 1%) больных имел место наследственный фактор с преобладанием аутосомно-рецессивного типа наследования и наличием в роду кровнородственных браков.

Статистический показатель достоверности составил $p < 0, 001$, а относительно отдельных нозологических форм наследственных и приобретенного при глухоте $p < 0, 05$. недостоверными оказались результаты исследования тугоухости ($p < 0, 05$).

Выводы:

1. Частота врожденных и наследственных форм нарушения слуха среди жителей Самаркандской области составляет 0, 1% населения.
2. Показатели распространенности мутации 35delG зависят от ряда характеристик обследуемой группы: возраст первичной диагностики, степень тяжести тугоухости, анамнез заболевания, семейный анамнез, происхождение. При отягощенном семейном анамнезе имел значение тип семьи. В группе детей с нарушением слуха у обоих родителей мутация обнаружена в 96%.
3. В структуре заболеваемости преобладает число больных врожденной и наследственной формами глухоты из-за высокого процента инбредных браков в республике.
4. Основной группой лиц, которым показаны консультация генетика и ДНК-диагностика являются родственники тугоухих детей и взрослых с измененным генотипом, носители мутаций, дети с нейросенсорной тугоухостью и их родственники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика: Учебник. М.: 2002; 331с.
2. Конигсмарк Б. В., Горлин Р. Д. Генетические и метаболические нарушения слуха. М.: 1980; – 424с.
3. Королева И. В., Григорьева И. Ф., Петрига Е. В. Состояние слуха у детей с расстройствами речи. Тез. докл. научн.-практ. конф. «Современные методы дифференциальной диагностики нарушений слуха» М.: 1999; С. 66.
4. Маркова Т. Г., Шагина И. А., Мегрелишвили С. М. ДНК-диагностика при врожденной и ранней детской тугоухости и глухоте //Вестн. оторинолар. 2002 – ;№6: С. 12–15.
5. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика (пер. с англ) М.: 1999.
6. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans // Bm. Med. Bull. – 2002. – Vol. 63. – P. 73–94.
7. Bork J. M., Peters L. M., Riazuddin S. Genetic and metabolic hearing disorders // Am J Hum Genet 2001; 68: 1: 26–37.
8. Petersen M. B., Willems P. J. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness //Clin. Genet. – 2006. – Vol. 69. – P. 371–392.
9. Petit C. From deafness genes to hearing mechanisms: harmony and counterpoint // Trends Mol. Med – 2006. – Vol. 12. – P57–64.
10. Relevance of the A1555G mutation in the 12S rRNA gene for hearing impairment in Austria. /Lolwany A. K. [et al.] //Am J Hum Genet 2000;67: 5: 1121–1128.