

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Алексеева Наталья Николаевна

**Клинико-аудиологические особенности
врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости
легкой и умеренной степени**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Маркова Татьяна Геннадьевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология врожденной тугоухости.....	12
1.2 Раннее выявление врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени, возможности ранней реабилитации.....	17
1.3 Патогенетические механизмы наследственной сенсоневральной тугоухости.....	20
1.4. Аудиологические характеристики наследственной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени	31
1.5 Динамика порогов слышимости при врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости ...	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	41
2.2. Методы обследования.....	42
2.3 Статистическая обработка результатов.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Результаты аудиологического скрининга новорожденных у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.....	47
3.2. Особенности генотипа у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени	52
3.3. Клинико-аудиологические проявления у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени при различных генотипах.....	57
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	82
4.1. Частые генотипы и фенотипы врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени	82
4.2. Раннее выявление детей с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени	87
4.3. Алгоритм оказания сурдологической помощи детям при раннем выявлении сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	98
Приложение 1	123
Приложение 2	125
Приложение 3	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Нарушение слуха является серьезной проблемой для людей любого возраста и относится к социально значимым заболеваниям. Эпидемиологическими исследованиями показано, что 2–4 ребенка из 1000 здоровых новорожденных имеют нарушение слуха [Fortnum Н.М., 2001; Mehl A.L., Thomson V., 2002; Russ S.A., 2003; Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., 2011]. Негативные последствия врожденной тугоухости сказываются не только на развитии речи и познавательной сферы, страдает и психологическое благополучие ребенка и его родителей [Idstad M., 2019; Wang J., 2019]. Своевременная реабилитация позволяет слабослышащим детям правильно сформировать речевые навыки, сопоставимые со здоровыми сверстниками [Yoshinaga-Itano C., 1998; Sininger Y.S., 1999, 2010].

В результате внедрения программы универсального аудиологического скрининга новорожденных в России увеличилось число детей с врожденной тугоухостью легкой и умеренной степени, выявляемых в роддоме в первые месяцы жизни [Чибисова С.С., 2018], при этом не менее 85% случаев врожденных нарушений слуха составляет сенсоневральная тугоухость [Fortnum Н.М., 2001; Маркова Т.Г., 2008; Кисина А.Г., Карпова Е.П., 2013; Чибисова С.С., 2018]. Наблюдения показывают, что диагноз тугоухости, установленный в первые месяцы жизни ребенка, тяжело воспринимается многими родителями, при этом беспокойство здоровьем и будущим ребенка не зависит от выраженности нарушений слуха [Tueller S.J., 2016]. Установлено, что более половины случаев врожденной несиндромальной сенсоневральной тугоухости обусловлены различными генетическими причинами, среди которых до 80% составляют мутации в гене *GJB2* [Маркова Т.Г., 2008]. В группе двусторонних нарушений слуха легкой и умеренной степени распространенность генетических причин в настоящее время остается неизвестной. Нет достаточных данных, позволяющих дать прогноз и оценить вероятность прогрессирования при врожденных нарушениях слуха в этой группе пациентов.

Степень разработанности проблемы

С внедрением программ универсального аудиологического скрининга новорожденных, а также изучением генетики нарушений слуха изменилось представление о возрастной, этиологической и клинико-аудиологической структуре врожденной тугоухости [Кисина А.Г., 2013; Лалаянц М. Р., 2014; Пашков А.В., 2014; Чибисова С.С., 2018]. Появление новых технологий молекулярно-генетического обследования позволило подтверждать наследственную этиологию [De Keulenaer S., 2012; Atik T., 2015; Bademci G., 2016]. К настоящему времени хорошо изучены аудиологические особенности наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухости, обусловленной мутациями в гене *GJB2*, для которых в большей степени характерно тяжелое нарушение слуха и глухота [Cryns K., 2004; Snoeckx R.L., 2005; Маркова Т.Г., 2008; Kenna M.A., 2010; Лалаянц М. Р., 2014; Chan D.K., 2014]. Этиологическая структура и вклад наследственной этиологии в группе пациентов с тугоухостью легкой и умеренной степени, аудиологические особенности при различных генотипах изучены недостаточно. В изученной литературе встречаются единичные зарубежные публикации [Wake M., 2006; Stenson P.D., 2014; Mizutari K., 2015], среди отечественных источников нами не обнаружено подобных работ. Данная проблема требует всесторонней оценки и необходима для формирования индивидуальной программы реабилитации.

В результате расшифровки генома человека открыто более 150 генов, мутации в которых обуславливают нарушение слуха. С учетом данных о распространенности врожденной тугоухости и доле наследственных нарушений слуха в ее структуре, а также масштаба целевой популяции необходима оценка клинико-аудиологических особенностей заболевания.

Разработка алгоритма этиологического поиска и определения тактики ведения пациентов при раннем выявлении врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени позволит повысить эффективность сурдологической помощи.

В настоящее время накоплена теоретическая база, изучена литература по вопросам аудиологической и молекулярно-генетической диагностики врожденной сенсоневральной тугоухости, выявлены литературные источники, которые могут быть особенно полезны при проведении исследования по данной теме.

В связи с изложенным, **целью настоящего исследования** является повышение эффективности сурдологической помощи пациентам с врожденной наследственной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты аудиологического скрининга у детей с врожденной наследственной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.

2. Проанализировать особенности генотипа у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.

3. Оценить аудиологические особенности врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени при различных генотипах.

4. Изучить динамику порогов слышимости при различных генотипах.

5. Оптимизировать алгоритм оказания сурдологической помощи детям с двусторонней сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.

Научная новизна работы

В ходе данного исследования установлено, что частота выявления патологического генотипа у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени составляет 81%, при этом 66% случаев обусловлены мутациями в гене *GJB2*, в 12% причиной являются мутации в гене *STRC*, в 3% — в гене *USH2A*.

Определено, что диагностическая ценность метода массового параллельного секвенирования таргетной панели 30 генов, ассоциированных с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью, при подтверждении наследственной этиологии врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени составила 44%.

Установлено, что для врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени характерно симметричное нарушение слуха с горизонтальным и пологонисходящим профилем аудиограммы и стабильными порогами слышимости. Выявлены клинико-аудиологические особенности при отдельных патологических генотипах, которые позволяют оптимизировать последующий медико-генетический поиск.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что в ходе исследования впервые проведено изучение частоты патологических мутаций у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени, основанное на молекулярно-генетической диагностике гена коннексина 26 и панели из 30 генов.

Впервые проанализированы результаты аудиологического скрининга у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени наследственной этиологии.

В ходе проведенного исследования выявлены клинико-аудиологические особенности, характерные для разных типов мутаций генов *GJB2*, *STRC*, *USH2A*, что позволяет ограничить молекулярно-генетическую диагностику исследованием отдельных генов, снизить затраты на обследование отдельного пациента и внедрить данный вид исследования в широкую практику.

На основании данных, полученных в ходе исследования, установлено, что программа универсального аудиологического скрининга новорожденных эффективна в отношении раннего выявления детей с врожденной тугоухостью легкой и умеренной степени, что позволило оптимизировать алгоритм реабилитации данной категории пациентов.

Особую практическую значимость имеют полученные данные о стабильности порогов слышимости при врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени, что позволяет

прогнозировать течение заболевания и оптимизировать протокол динамического наблюдения данных пациентов.

Предложенный алгоритм этиологического поиска и определения тактики ведения пациентов при раннем выявлении врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени позволит повысить эффективность сурдологической помощи.

Теоретическая и методологическая база исследования

Теоретическая значимость определяется подтверждением значительной распространенности наследственных нарушений слуха, клинической и генетической гетерогенности данной патологии [Van Camp G., 1997; Morton, 2006, Маркова Т.Г., 2008], и важности раннего выявления врожденной тугоухости для обеспечения речевого развития ребенка [Yoshinaga-Itano C., 1998].

Предметом исследования является проблема своевременного выявления и реабилитации детей с врожденной наследственной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.

Методологическая база исследования основана на методах аудиологической и молекулярно-генетической диагностики, системном анализе клинических особенностей при различных генотипах.

Объектом исследования стала группа пациентов (n=251) с врожденной двусторонней сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени, с известным генетическим статусом по гену *GJB2*, обследованных на клинических базах кафедры сурдологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (консультативно-диагностическая поликлиника Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования Федерального медико-биологического агентства» и

Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической аудиологии»).

Статистический анализ основан на методах описательной статистики и методах сравнения совокупностей. Обработка данных выполнена с использованием статистического пакета R.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с врожденной двусторонней сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени в большинстве случаев имеют наследственную этиологию заболевания, которую возможно подтвердить только с помощью молекулярно-генетических методов исследования, что определяет необходимость включения данного исследования в стандарты оказания медицинской помощи детям с врожденной сенсоневральной тугоухостью.

2. Клинико-аудиологические особенности наиболее распространённых вариантов генотипов генов *GJB2*, *STRC*, *USH2A*, сопровождающихся врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени, характеризуются симметричностью и стабильностью порогов слышимости, что позволяет прогнозировать течение заболевания и персонафицировать протокол динамического наблюдения

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация «Клинико-аудиологические особенности врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени» соответствует формуле специальности 3.1.3. – Оториноларингология и областям исследования: п. 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний» и п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний».

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: обзор отечественной и

зарубежной литературы для выявления проблемы, формулирование цели и задач исследования, определение методических подходов для их достижения, разработка протокола исследования. Автором самостоятельно проведено аудиологическое обследование всех пациентов. Анализ и интерпретация полученных результатов, их обсуждение проводилось совместно с научным руководителем и соавторами публикаций. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы сформулированы автором самостоятельно.

Степень достоверности и апробация диссертации

Работа выполнена на достаточном клиническом материале (251 пациент). Для сбора медицинских данных использовалась электронная система Snailbase, разработанная в ФГБУ РНКЦ АиС ФМБА. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета R. Для определения достоверности различий между группами использовали методы непараметрической статистики (критерий U Манна-Уитни для двух выборок и критерий Краскела-Уоллиса для нескольких выборок). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Достоверность данных подтверждается актом проверки первичной документации от 14 июня 2022 года. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований РМАНПО (протокол №10 от 20 сентября 2019 года). Тема диссертации утверждена Советом хирургического факультета РМАНПО (протокол №10 от 17 декабря 2019 года).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедр сурдологии и детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической аудиологии» (протокол № 4/1 от 14.04.2023 г.).

Внедрение в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу консультативно-диагностической поликлиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования Федерального медико-биологического агентства»; Городского детского консультативно-диагностического сурдологического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы; Санкт-Петербургского городского казенного учреждения здравоохранения «Детский городской сурдологический центр». Результаты исследования включены в учебное пособие «Диагностика наследственных нарушений слуха в сурдологии. Несиндромальная тугоухость», утвержденное учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в 2018 году, в соответствующие разделы профессиональной образовательной программы ординатуры по специальности «Сурдология-оториноларингология», в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-сурдологов-оториноларингологов кафедры сурдологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Результаты исследования включены в клинические рекомендации «Сенсоневральная тугоухость у детей», утвержденные Министерством здравоохранения РФ в 2021 году.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 научных работы, из них 3 — в журналах из перечня отечественных научных изданий, а также 2 — в зарубежных научных журналах, индексируемых в международной базе данных (CiteScore – 3).

Основные положения диссертации доложены в виде научных докладов и обсуждены на 7-м, 8-м и 9-м Национальных конгрессах аудиологов и 11-м, 12-м и 13-м Международных симпозиумах «Современные проблемы физиологии и патологии слуха» (Суздаль, 2017, 2019, 2021 гг.), на XV и XVI Московской научно-

практической конференции «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии» (Москва, 2017, 2018 гг.), на VII и VIII Петербургских международных форумах оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2018, 2019 гг.), на конференции «Hearing across the Lifespan» (Черноббио, Италия, 2018 г.), на XIV Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2019 г.), на III Всероссийском конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов (Нижний Новгород, 2019 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты исследования», главы «Обсуждение результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографии, состоящей из 217 источников (36 отечественных и 181 зарубежных), приложений. Работа содержит 18 таблиц и 26 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология врожденной тугоухости

Тугоухость признана глобальной проблемой общественного здравоохранения, являясь третьей причиной в мире по числу лет, прожитых с инвалидностью [GBD Hearing Loss Collaborators, 2019; WHO, 2021]. По данным ВОЗ, более 5% населения в мире или 466 миллионов человек страдают социально значимыми нарушениями слуха, из них 34 миллиона — дети [WHO, 2020]. Стойкое снижение слуха с детства, в том числе легкой и умеренной степени, препятствует нормальному речевому развитию, общению, обучению [Wang J., 2019], во взрослом состоянии может приводить к сложностям с трудоустройством и профессиональной реализацией, а также к повышенной тревожности и депрессии, заниженной самооценке и снижению общего благополучия [Idstad M., 2019].

Эпидемиологическими исследованиями показано, что выраженные нарушения слуха выявляется у 1 на 1000 новорожденных, к возрасту 3 лет уже 2–4 ребенка на 1000 имеют стойкое нарушение слуха различной степени [Fortnum H.M., 2001; Morton C.C., 2006]. Врожденная тугоухость является самым распространенным из состояний, по поводу которых проводятся массовые обследования новорожденных. По официальной статистике Минздрава России за 2020 год в результате аудиологического скрининга нарушение слуха выявлено у 1 ребенка на 400 новорожденных. В результате неонатального скрининга частота выявления врожденного гипотиреоза составила 1 на 5000 новорожденных, фенилкетонурии — 1 на 6000, муковисцидоза — 1 на 7500, адрено-генитального синдрома — 1 на 10000, галактоземии — 1 на 13000 новорожденных. По данным региональных сурдологических центров, распространенность нарушений слуха у детей первого года составляет 2,5–3 на 1000 новорожденных [Чибисова С.С., 2018; Основные показатели здоровья матери и ребенка, 2021].

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) — нарушение слуха, связанное с поражением сенсорных и невральных структур звуковоспринимающего отдела

слухового анализатора, в отличие от кондуктивной тугоухости, вызванной нарушением звукопроводения в наружном и среднем ухе.

По данным разных исследований, СНТ составляет от 75% до 92% в нозологической структуре врожденной и ранней детской тугоухости [Russ S.A., 2003; Маркова Т.Г., 2008; Кисина А.Г., 2013; Tharpe A.M., 2015; Чибисова С.С., 2018; CDC, 2020]. Случаи врожденной кондуктивной и смешанной тугоухости встречаются значительно реже и в основном обусловлены изолированными или врожденными пороками развития наружного, среднего и внутреннего уха.

По данным мониторинга программы раннего выявления и вмешательства в США, в структуре врожденной СНТ 70% составляют случаи двусторонней потери слуха, из них 66% — легкой и умеренной степени (пороги слуховой чувствительности 26–70 дБ) [CDC, 2020].

С внедрением в клиническую практику методов молекулярной диагностики стало возможным уточнить этиологическую структуру врожденной тугоухости. Доказано, что основной причиной являются генетические факторы [Morton С., 2006; Kremer Н., 2019; del Castillo I., 2022]. Не менее 50% случаев врожденной СНТ имеют наследственную этиологию, т.е. обусловлены патогенными изменениями в генах, кодирующих многочисленные белки внутреннего уха. Второй по частоте и основной ненаследственной причиной признана врожденная цитомегаловирусная инфекция [Lanzieri T.M., 2017; Korver A.M.H., 2017; Чибисова С.С., 2018]. Другие внутриутробные инфекции, такие как краснуха, токсоплазмоз, сифилис, в результате программ иммунизации, а также возможностей медикаментозной терапии гораздо реже являются причиной врожденной патологии слуха. Нарушение слуха может быть обусловлено тяжелыми состояниями перинатального периода (недоношенность, гипоксия, гипербилирубинемия, применение препаратов с ототоксическим действием).

Около 70% случаев врожденной наследственной СНТ являются несиндромальными, когда нарушение слуха не связано с клиническими проявлениями в других органах, 30% случаев относятся к многочисленным синдромам [van Camp G., Smith R.J.H., Hereditary Hearing Loss Homepage].

Кроме того, среди врожденных нарушений слуха стали подтверждать синдромальные формы, первично протекающие под видом несиндромальной тугоухости, когда нарушение слуха является единственным патологическим состоянием в первые годы жизни (например, синдромы Ашера II типа, Пендредда, Альпорта) [Sloan-Heggen, 2016; Shearer A.E., 2019; Миронович О.Л., 2019]. По характеру наследования выделяют аутосомно-рецессивные формы, при которых патогенные варианты присутствуют в обоих аллелях, их доля в структуре наследственной тугоухости составляет 80%. Остальные случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования, при котором для развития тугоухости достаточно наличия патогенного варианта только в одном аллеле. Совсем редко встречается наследование по X-сцепленному типу или митохондриальный способ передачи [van Camp G., Smith R.J.H., Hereditary Hearing Loss Homepage].

Внедрение молекулярно-генетического метода нового поколения — массового параллельного секвенирования (МПС), позволило значительно продвинуться в изучении генетической эпидемиологии несиндромальных нарушений слуха в разных популяциях [Shearer A.E., 2015; Sommen M., 2016; del Castillo I., 2021; Imtiaz A., 2022]. Разработаны панели генов, отличающиеся числом исследуемых генов, от максимально полных до таргетных, ограниченных самыми частыми или наиболее вероятными при конкретных клинических формах генами. Также по мере накопления данных уточняется степень патогенности известных и вновь обнаруженных вариантов.

К настоящему моменту известно более 150 генов, ассоциированных с тугоухостью, из них не менее 120 генов несиндромальной СНТ [Kremer H., 2019; del Castillo I., 2022; Hereditary Hearing Loss Homepage]. Хромосомная локализация большинства изученных генов несиндромальной и синдромальной тугоухости с разным типом наследования представлена на рисунке 1. Гены несиндромальной аутосомно-рецессивной тугоухости выделены красным, несиндромальной аутосомно-доминантной — синим, X-сцепленной — черным, синдромальной — зеленым цветом, гены, ассоциированные и с синдромальной, и с несиндромальной тугоухостью, выделены голубым).

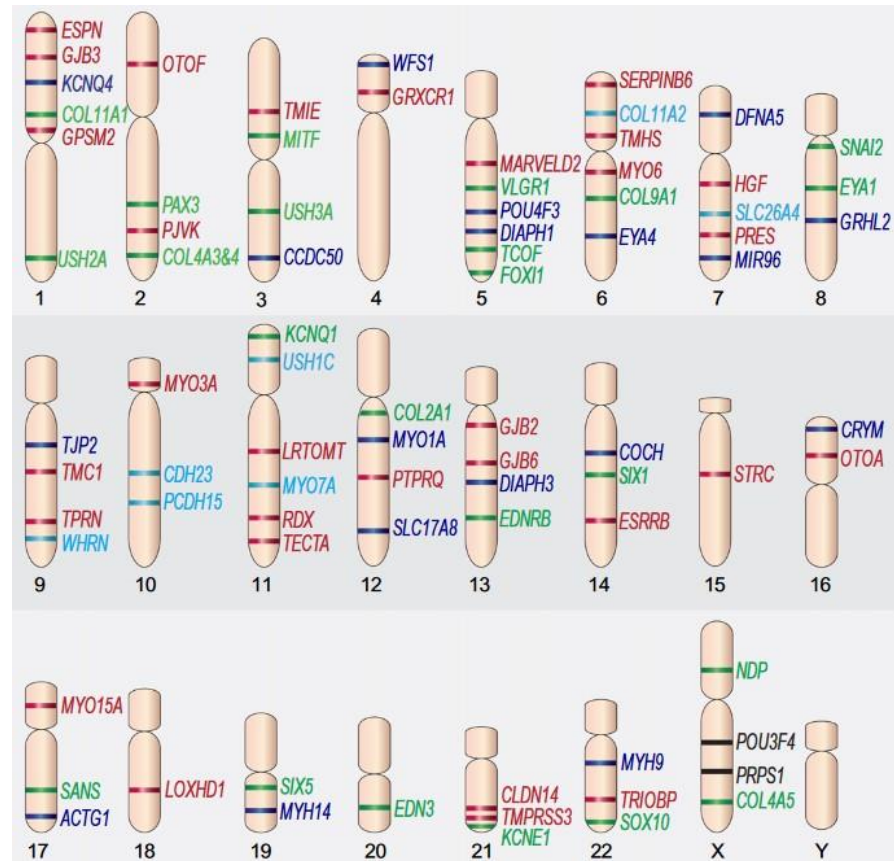


Рисунок 1. Хромосомная локализация генов, ассоциированных с тугоухостью. [Dror A.A., Avraham K.B., 2010].

Самое масштабное исследование с использованием МПС-панели OtoSCOPE было проведено в США в мультиэтнической когорте 1119 пациентов с СНТ разной степени, а также разным возрастом начала заболевания. Во всей когорте наследственная причина тугоухости подтверждена у 440 пациентов, выявлены патогенные варианты в 49 генах. Общая диагностическая ценность МПС-панели во всей когорте составила 39%. При этом в 72% подтвержденных случаев были выявлены мутации в 10 самых частых генах, а именно: *GJB2* (21,6%), *STRC* (16%), *SLC26A4* (7%), *TECTA* (5%), *MYO15A* (4,8%), *MYO7A* (4,5%), *USH2A* (4,3%), *CDH23* (4,1%), *ADCRV1* (2,7%) и *TMC1* (2,3%) [Sloan-Heggen C.M., 2016]. В пересчете на когорту *GJB2*-отрицательных пациентов распределение самых частых генов было следующим: *STRC* (30%), *SLC26A4* (12%), *TECTA* (10%), *MYO15A* (9%), *MYO7A* (4,5%), *USH2A* (8%), *CDH23* (7,6%), *ADCRV1* (5%) и *TMC1* (4%). Доля пациентов с первично несиндромальной тугоухостью, у которых встретились мутации в генах синдромальной потери слуха, составила 23%. Стоит отметить, что частота и спектр

выявляемых генов отличались в зависимости от этнических и клинико-аудиологических особенностей. Так, среди пациентов с тугоухостью тяжелой степени и глухотой наиболее часто встречались патогенные варианты в гене *GJB2* и *SLC26A4*. У пациентов с тугоухостью легкой и умеренной степени чаще всего выявляли мутации в генах *STRC*, *GJB2*, *TECTA*. Очень высок процент *GJB2* мутаций среди представителей азиатской расы и средиземноморских этносов, у афроамериканцев мутации в этом гене не обнаружены [Sloan-Heggen С.М., 2016].

Согласно обзору I. del Castillo et al., который был опубликован в 2022 году и посвящен генетической этиологии несиндромальной тугоухости в Европе, мутации в гене *GJB2* являются наиболее распространенной причиной несиндромальной СНТ, доля которой в европейской популяции варьирует от 11 до 57% всех случаев. В большинстве исследований была показана частота 20–40%. Среди тугоухих пациентов с несиндромальной СНТ и отсутствием патогенных вариантов в гене *GJB2* по результатам МПС-исследований в нескольких европейских когортах были выявлены мутации в 35 генах, из них наиболее часто в генах *STRC* (16%), *MYO15A* (11%), *MYO7A* (8,9%), *LOXHD1* и *USH2A* (по 7,2%), *TMPRSS3* (6,4%), *CDH23* (5,5%), *TMC1* (5,1%), *OTOF* (4,2%), *OTOA* и *SLC26A4* (по 3,8%), *ADGRV1* и *TECTA* (по 2,5%). В совокупности вклад этих 13 мутаций составил 84% от всех случаев с подтвержденной наследственной DFNB1-отрицательной тугоухостью. Вклад остальных генов, включенных в МПС-панели, составил 0,4-1,7% [del Castillo I., 2022].

В репрезентативной по этническому составу выборке 230 российских пациентов с направительным диагнозом «несиндромальная сенсоневральная тугоухость», у которых не были выявлены мутации в гене *GJB2*, исследование на МПС-панели 30 генов позволило подтвердить наследственную этиологию у 48 пациентов (21%). Из них наиболее часто встречались мутации в гене *STRC* (29%), вторым оказался ген *USH2A* (17%), третьим — *SLC26A4* (12%), четвертым — *MYO7A* (10%), пятым — *OTOF* (8%). Кроме того, мутации обнаружены еще в 10 генах тугоухости — *TECTA*, *POU3F4*, *TMPRSS3*, *ADGRV1*, *MYO15A*, *OTOA*, *PTRPQ*, *TMC1*, *EYA1*, *ALMS1* [Миронович О.Л., 2019].

Таким образом, для наследственной тугоухости характерна значительная генетическая гетерогенность — разнообразие генетических причин при заболеваниях со сходной клинической картиной. Некоторые рецессивные и доминантные локусы глухоты картированы в одних и тех же участках хромосом, несиндромальные и синдромальные локусы тоже могут совпадать. В то же время разные мутации одного гена могут приводить к разным формам тугоухости, то есть характеризуются клинической гетерогенностью. Причины этих различий связывают с особенностями проявления самих мутаций, влиянием модифицирующих генов или иных индивидуальных факторов, отражающих взаимодействие генотипа и окружающей среды [Маркова Т.Г., 2018; Hosoya M., 2021; Chen P., 2022].

1.2 Раннее выявление врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени, возможности ранней реабилитации

Еще в середине XX века стала очевидной необходимость как можно более раннего выявления врожденной тугоухости, совершенствовались электроакустические и педагогические методы реабилитации слабослышащих и глухих детей. Однако, долгое время оценка слуховой функции детей раннего возраста на основе поведенческих реакций на звуки была малоэффективна, особенно для выявления легких и умеренных потерь слуха. Родители обращались к врачу только в связи с задержкой или нарушением речевого развития в возрасте 3–6 лет.

С появлением объективных методов аудиологического обследования и доказанной возможностью их применения в педиатрической практике в первые дни жизни система раннего выявления врожденных нарушений слуха вышла на новый уровень [JСIN, 2000, 2007; Таварткиладзе Г.А., 2007]. Первое время была рекомендована проверка слуха новорожденных высокого риска с отягощенным семейным анамнезом по тугоухости, недоношенных и детей с тяжелой перинатальной патологией. Между тем, анализ наличия факторов риска у детей с подтвержденным врожденным нарушением слуха показал отсутствие какой-либо

другой патологии. Поэтому было рекомендовано массовое проведение объективной проверки слуха всем новорожденным — внедрение программ универсального неонатального аудиологического скрининга [Lutman M.E., 1999; JСІН, 2000, 2007; Таварткиладзе Г.А., 2007; Пашков А.В., 2014; Савельева Е.Е., 2014].

В настоящее время программы универсального аудиологического скрининга новорожденных внедрены в большинстве стран на национальном или региональном уровне. Проверка слуха проводится в роддоме на 3–4-й день жизни или в амбулаторных условиях в течение 1-го месяца жизни, что позволяет установить диагноз врожденной тугоухости с определением типа и степени нарушения слуха к трехмесячному возрасту, и начать реабилитацию уже в первом полугодии жизни [JСІН, 2019; Neumann K., 2019; Bussé AML, 2021; Edmond K., 2022].

В России программа универсального аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни реализуется с 2008 года во всех регионах Российской Федерации [Письмо Минздрава России, 2008; Приказ Минздрава России, 2017]. К 2012 году был достигнут 95%-ный охват новорожденных, ежегодно выявляется около 5000 детей первого года жизни со стойким нарушением слуха [Гарбарук Е.С., 2013; Таварткиладзе Г.А., 2013; Чибисова С.С., 2021].

Результатом внедрения универсального аудиологического скрининга явилось увеличение числа детей с врожденной тугоухостью легкой и умеренной степени, а также с односторонней потерей слуха. По данным С.С. Чибисовой с соавторами, доля детей с тугоухостью легкой и умеренной степени возросла с 7% до 22% [Чибисова С.С., 2018]. В исследовании когорты 823 канадских детей с врожденной тугоухостью случаи легкой тугоухости в лучше слышащем ухе и односторонней тугоухости составили 43% [Fitzpatrick E.M., 2014]. В связи с этим в последние годы подробно изучаются преимущества раннего вмешательства у данной категории пациентов.

В австралийском проспективном исследовании результатов речевого развития у детей с врожденной тугоухостью, выявленных в результате универсального аудиологического скрининга, показано, что у детей с умеренным нарушением слуха умеренной степени, слухопротезированных до 6 месяцев жизни, речевое развитие статистически значимо выше, чем у реабилитированных позже, и соответствует развитию нормально слышащих сверстников. Результаты речевого развития у детей с легкой потерей слуха не анализировались, поскольку при данной степени не показано использование слуховых аппаратов. Средний возраст слухопротезирования в результате скрининга снизился с 17,3 до 3,9 месяцев жизни. Однако авторы отмечают, что преимущества раннего выявления и вмешательства более достоверны у детей с тяжелой потерей слуха [Ching T.Y.C., 2020].

В другом австралийском исследовании Р. Carew с соавторами при сравнении речевого развития детей, родившихся в периоды разных моделей аудиологического скрининга, установили лучшие результаты у детей с умеренной степенью тугоухости, диагностированной до 6 месяцев жизни. При тугоухости легкой степени разница не была статистически значимой, что, вероятно, связано с отсутствием практики слухопротезирования детей с легкой потерей слуха [Carew P., 2018]. Для детей с двусторонней тугоухостью легкой степени предлагается избирательный подход и критерии по применению электроакустической коррекции или вспомогательных технологий [Bagatto M., 2020; Lewis D.E., 2020; Walker E.A., 2020].

Несмотря на отсутствие доказательной базы относительно преимуществ раннего выявления и вмешательства при врожденных нарушениях слуха легкой степени, обсуждается проблема усталости от напряжения, связанного с необходимостью прислушивания при некомпенсированной легкой потерей слуха с обеих сторон [Bess F.H., 2020].

Наблюдения показывают, что диагноз двусторонней тугоухости, установленный в первые месяцы жизни ребенка, непросто воспринимается многими родителями, при этом обеспокоенность здоровьем и будущим ребенка не

зависит от выраженности нарушений слуха. Родители предпочитают знать о нарушении слуха легкой степени уже на раннем этапе и считают, что проблема негативного влияния легких потерь слуха на развитие ребенка недооценивается специалистами [Tueller S.J., 2016; Fitzpatrick, E.M., 2016].

1.3 Патогенетические механизмы наследственной сенсоневральной тугоухости

Орган Корти — это сенсорный орган, расположенный на базилярной мембране перепончатого лабиринта, развитие и функционирование которого зависит от точно сбалансированных взаимодействий разнообразных типов клеток. Волосковые клетки являются рецепторами и преобразуют механическую вибрацию в акустический электрический сигнал, который передается к слуховой коре через нейроны спирального ганглия. Поддерживающие клетки являются опорой для волосковых клеток, кроме того, они имеют потенциал для восстановления поврежденных волосковых клеток [McGovern M.M., 2019; Richardson G.P., 2019; Beach R., 2020].

Функционирование сложной системы органа Корти обеспечено слаженной работой мембранных, регуляторных и структурных белков внутреннего уха [Parker M., 2015; Маркова Т.Г., 2018; del Castillo I., 2022]. Отсутствие или повреждение одной белковой единицы является достаточным для нарушения слуха.

Выделяют несколько классов белков, участвующих в работе внутреннего уха: белки цитоскелета, компоненты клеточных мембран и ионных каналов, структурные белки, белки внеклеточного матрикса покровной мембраны, транскрипционные факторы, митохондриальные белки.

Количество волосковых клеток относительно невелико, всего около 12–15 тысяч, по сравнению с сотней миллионов клеток фоторецепторов и рецепторов обоняния. Наружные волосковые клетки воспринимают и усиливают низкоинтенсивные звуки, в то время как внутренние волосковые клетки преобразуют механические колебания в электрические импульсы, передаваемые

слуховым нервом в вышележащие структуры слухового анализатора. Наружные волосковые клетки имеют и сенсорный, и двигательный компоненты, что способствует слуховому восприятию и частотной избирательности при усилении звукового сигнала. Они способны удлиняться и сокращаться при звуковом воздействии за счет наличия двигательных элементов в плазматической мембране и цитоскелете клетки. Это молекулы миозина и актиновые филаменты, которые также осуществляют транспорт ряда веществ внутри клетки. На апикальной поверхности каждой волосковой клетки находится около 100 цилиндрических стереоцилий, которые расположены «по росту» в несколько рядов. Стереоцилия является отростком волосковой клетки с «ядром» из актиновых волокон. Стереоцилии могут отклоняться и скользить друг относительно друга. Кончик каждой стереоцилии имеет калиевый канал, который соединен особой связкой с более высоким соседним отростком. Данное соединение, или концевая связка, контролируется молекулой миозина. При отклонении стереоцилий связка натягивается и открывает K^+ -канал на кончике соседней стереоцилии. Ионы K^+ поступают из богатой калием эндолимфы внутрь клетки, при этом мембранный потенциал клетки изменяется пропорционально интенсивности звукового сигнала. Деполяризация волосковой клетки активирует кальциевые каналы, расположенные базолатерально, что приводит к поступлению ионов Ca^{2+} в клетку. Реполяризация волосковой клетки происходит за счет выхода ионов K^+ через специальные K^+ -каналы у основания клетки и поступления их в поддерживающие эпителиальные клетки. Далее через межклеточные щелевые контакты (коннексиновые каналы) ионы K^+ двигаются по направлению к сосудистой полоске улитки, чтобы вновь поступить в эндолимфу. Крупный внеклеточный структурный белок стереоцилин отвечает за горизонтальные связи кончиков стереоцилий и за прикрепление стереоцилий к покровной мембране (рисунок 2) [Маркова Т.Г., 2004].

поверхности волосковой клетки (ген *STRC* (белок стереоцилин), гены *MYO7A*, *MYO6*, *MYO15A*, *MYO3A*, *MYO1A* (необычные миозины), гены *CDH23*, *PCDH15* (белки кадерины), ген *ACTG1* (белок G-актин, волокна актина), ген *USH1C* (ашерин), ген *ESPN* (эспин), ген *WHRN* (вирлин), ген *TRIOBP*).

3. Гены, кодирующие комплекс белков, участвующих в работе синапсов рецепторной клетки и нервного волокна. Гены *OTOF* (белок отоферлин), ген *PJVK* (певакин), гены *D-LTCC* и *ATФ2b2* (Ca^{2+} -каналы).

4. Гены, кодирующие комплекс белков, участвующих в эмбриогенезе и дифференцировке структур органа слуха (*Atho1*, *Math1*, *Notch1*, *Ser1*, *FGF3*, *PAX2* и др.).

5. Гены, кодирующие структурные компоненты покровной мембраны: ген *TECTA* (α -текторин) и гены альфа-цепей коллагенов II, IX, XI типа.

Конец XX века ознаменовался бурным развитием молекулярной генетики и расшифровкой генома человека. В 1990-х годах при анализе крупных близкородственных семей с наследственной глухотой были картированы первые хромосомные локусы несиндромальной тугоухости, обозначаемые DFN от англ. **deafness** (A — доминантный, B — рецессивный, X — X-сцепленный характер наследования) [van Camp G., 1997].

Первый локус несиндромальной глухоты с аутосомно-рецессивным типом наследования DFNB1 был открыт в 1994 году на 13-й хромосоме в сегменте 13q12 [Guilford P., 1994], в 1997 г. в нем были идентифицированы первые мутации гена *GJB2*, вызывающие тугоухость [Kelsell D.P., 1997]. Скрининговые исследования, проведенные в этом же году в странах Средиземноморья, показали высокую частоту мутаций гена *GJB2* среди лиц с несиндромальной СНТ [Denoyelle F., 1997; Zelante F., 1997]. Первоначально по причине высокой стоимости полного секвенирования всего гена проводился только скрининг на мутации среди пациентов, имевших два и более случаев в семье, и среди случаев неясной этиологии. При наличии факторов риска по тугоухости генетический анализ первые несколько лет не проводился [Маркова Т.Г., 2004]. Последующие 20 лет

исследований продемонстрировали высокую распространенность *GJB2*-ассоциированной тугоухости в большинстве популяций мира [Chan D.K., 2014; Маркова Т.Г., 2016, 2018; Koohiyan M., 2019; Kurtulgan H.K., 2019; Figueroa-Pdefonso E., 2019; Shinagawa J., 2020,].

Молекулярно-генетический анализ гена *GJB2* методом прямого секвенирования ДНК по Сэнгеру к настоящему времени является рутинным клиническим инструментом для установления наследственного характера заболевания во всем мире и в нашей стране, что позволило изучить эпидемиологию врожденной тугоухости [Hoefsloot L.H., 2013; Alford R.L., 2014; Блинец Е.А., 2012].

Ген *GJB2* кодирует синтез белка коннексина 26, который экспрессируется во внутреннем ухе в поддерживающих клетках, в клетках сосудистой полоски, спиральной связки и спирального края [Parker M., 2015]. Коннексин 26 принадлежит к большому семейству интегрированных мембранных белков коннексинов, которые образуют в клеточных мембранах гексамерные кольцевые структуры трансмембранного канала из 6 субъединиц, называемых коннексаонами (рисунок 3). В области щелевых контактов коннексаоны мембран двух соседних клеток соединяются в межклеточный канал, который обеспечивает обмен ионами и другими веществами между поддерживающими клетками. Межклеточные каналы в области щелевых контактов играют важную роль в рециркуляции ионов калия от поддерживающих клеток к сосудистой полоске улитки до эндолимфы улиткового хода и способствуют поддержанию ионного гомеостаза эндолимфы улитки [Martínez A.D., 2009; Mammano F., 2019]. Высокая концентрация ионов калия внутри улиткового хода обеспечивает возникновение потенциала действия на мембране волосковой клетки. Коннексин 26 также вовлечен в ряд физиологических процессов, включая развитие улитки, формирование эндокохлеарного потенциала, активное усиление улитки и другие вторичные преобразования [Chang E.H., 2003; García I.E., 2016; Mei L., 2017].

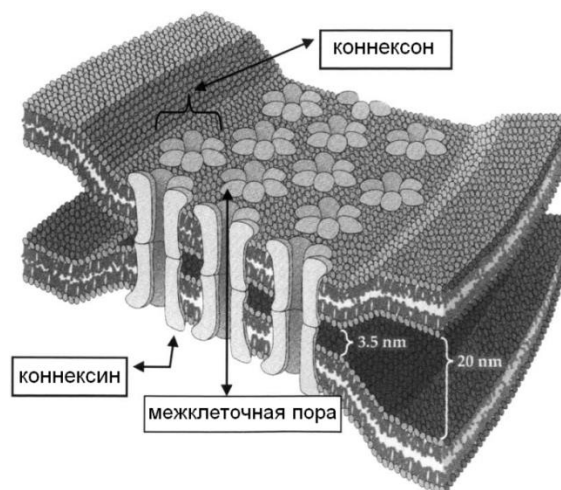


Рисунок 3. Коннексиновые каналы в области щелевых контактов

Коннексин 26 состоит из нескольких доменов: N-концевая петля (N-ter) и C-концевой участок (C-ter), четыре трансмембранных спирали (M1, M2, M3, M4), две внеклеточные петли (E1 и E2), и эндоплазматическая петля (CL) (рисунок 4). Коннексон выровнен на цитозольном конце выпячиванием спиралей M2 и M3 каждого мономера с чистым положительным зарядом, и на внеклеточном конце остатками половины петли E1 в N-концевом участке. Завиток N-окончания и завиток M1 создают раструб в центре канала, делая его пропускную способность чувствительной к напряжению, с закрытием из-за внутреннего положительного потенциала [Maeda S., 2009; del Castillo F.J., 2017].

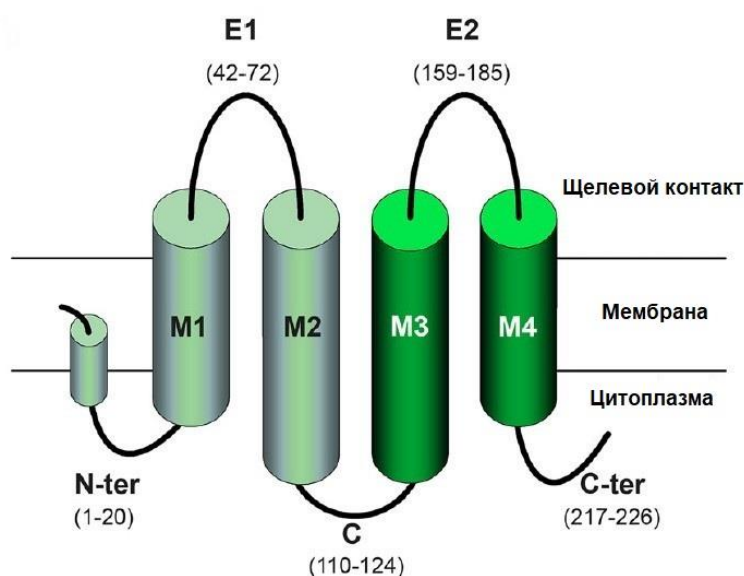


Рисунок 4. Схематическое изображение расположения субъединиц белка коннексина 26 в мембране [по del Castillo F.J., 2017]

Большинство мутаций в гене *GJB2* являются рецессивными. Их обнаруживают при DFNB1-тугоухости в гомозиготном (одинаковые мутации в обоих аллелях) или компаунд-гетерозиготном состоянии (разные мутации в обоих аллелях) [Kelsell D.P., 1997]. В настоящее время известны более 300 мутаций в гене *GJB2*, которые приводят к развитию DFNB1-тугоухости [Stenson P.D., 2014, 2017]. Среди патогенных генетических вариантов встречаются различные типы мутаций. Известны крупные делеции, которые включают сам ген *GJB2* [Feldmann D., 2009; Блинец Е.А., 2014; Bliznetz E.A., 2017], а также крупные делеции, которые удаляют регулирующий элемент, необходимый для экспрессии гена *GJB2*, но при этом ген сохраняется [del Castillo F.J., 2017]. Среди патогенных вариантов гена преобладает множество небольших повреждений, включая нонсенс и миссенс точковые мутации, то есть замены нуклеотидов в кодирующей последовательности гена, а также небольшие вставки или делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания [Gandía M., 2013; del Castillo F.J., 2017]. Известны точковые мутации, нарушающие функцию промотора или сплайсинг (процесс удаления некодирующих участков и сшивание кодирующих участков мРНК) [Maeda S., 2009].

Частота встречаемости мутаций разнообразна, показано преобладание некоторых патогенных аллелей в различных популяциях (рисунок 5) [Abe S., 2000; Chan D.K., 2014; del Castillo F.J., 2017].

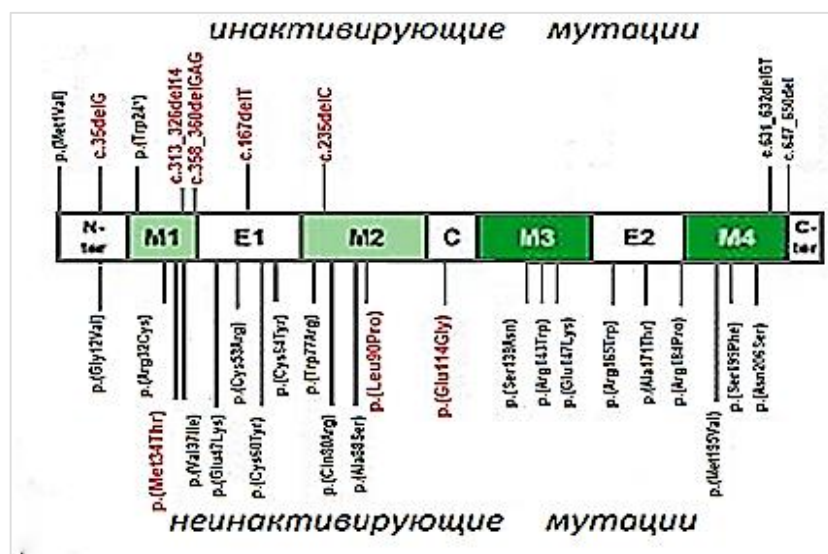


Рисунок 5. Схема локализации мутаций гена *GJB2* на карте белка (частые мутации выделены красным) [по del Castillo F.J., 2017].

На территории Российской Федерации мутации в гене *GJB2* составляют до 50% случаев врожденной и ранней детской двусторонней СНТ и достигают 70% среди детей, выявленных до года [Некрасова Н.Ю., 2002; Хидиятова И.М., 2002; Маркова Т.Г., 2004, 2018; Posukh O., 2005; Журавский С.Г., 2006; Шохарев Р.А., 2006; Барашков Н.А., 2007; Зинченко С.П., 2007].

Исследованиями во всем мире показано, что вклад мутаций в гене *GJB2* в развитие тугоухости варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Патогенные варианты гена распространены почти во всех популяциях земного шара, но некоторые являются характерными для определенных популяций. Мутация с.35delG распространена в Европе и Средиземноморье [Zelante L. 1997; Seeman P., 2004; Alvarez A., 2005; Amorini M, 2015], Америке [Pandya A., 2003; Putchu G.V., 2007], Северной Африке и Ближнем Востоке [Souissi A., 2021]. Среди лиц с нарушением слуха славянского происхождения (русские, белорусы), а также в татарской популяции мутация с.35delG также является наиболее частой (80%) [Маркова Т.Г., 2008; Близнец Е.А., 2014]; для пациентов азиатского происхождения, в китайской популяции — с.235delC (68,9%) [Dai P., 2007; Fu Y, 2019]. Обе мутации приводят к удалению нуклеотида из последовательности ДНК, что приводит к сдвигу рамки считывания и раннему завершению трансляции с образованием короткого белка, который не способен образовывать межклеточный канал и выполнять свои функции. Мутация с.167delT чаще выявляется у евреев Ашкенази [Morell R.J., 1998; Sobe T., 1999]. Мутация с.313_326del14 распространена в Северо-Западном регионе РФ и в Литве [Маркова Т.Г., 2008; Mikstiene V., 2016]. Мутации с.235delC и с.109G>A распространены в Восточной и Юго-Восточной Азии [Dai P., 2007; Chan D.K., 2014; Jiang H., 2019; Koohiyani M., 2019; Shinagawa J., 2020]. Мутация IVS1+1G>A занимает второе место по частоте встречаемости среди лиц с нарушением слуха в Европе и в Российской Федерации. Особую распространенность данная мутация получила в Якутии в связи с эффектом основателя и накоплением среди якутов [Seeman P., 2006; Барашков Н.А., 2007; Терютин Ф.И., 2016].

Установлено, что различные повреждения гена *GJB2* влияют на функцию белка коннексина 26 и оказывают различный эффект на развитие и физиологию внутреннего уха, что также находит отражение в клинических проявлениях. На основании эффектов мутаций для удобства описания фенотипа R.L. Snоекx с соавторами были выделены два типа мутаций [Snоекx R.L., 2005]:

1. Т (**truncating**) — инактивирующие (усекающие, укорачивающие) мутации чаще всего приводят к сдвигу рамки считывания и отсутствию нормального полноразмерного белка. Короткий нефункциональный белок не может создать необходимые каналы в мембране клеток и между соседними клетками. К этому типу относятся мутации с.35delG, с.23+1G>A, с.313_326del14, с.235delC, с.167delT, с.290_291insA и другие.

2. NT (**non-truncating**) — неинактивирующие мутации не нарушают синтез белка и не изменяют его размер, но нарушают его функции. Из них наиболее частые варианты p.Met34Thr, p.Leu90Pro, p.Val37Ile, которые считаются клинически «благоприятными».

Сочетание разных типов мутаций формируют три группы генотипов, которые могут быть причиной двусторонней СНТ различной степени:

1. Т/Т генотип включает два аллеля с инактивирующими мутациями. Это гомозиготы по 35delG (генотип с.35delG(;);35delG) и другим инактивирующим мутациям, или компаунд-гетерозиготы, включающие две разные инактивирующие мутации.

2. Т/NT генотип, или компаунд-гетерозиготный, содержит по одному варианту с инактивирующим и неинактивирующим эффектом. Примером таких генотипов являются с.35delG(;);Met34Thr, с.35delG(;);Leu90Pro, с.35delG(;);Val37Ile.

3. NT/NT генотип имеет два аллеля с неинактивирующим действием. Это гомозиготы по мутациям p.Met34Thr, p.Leu90Pro, p.Val37Ile и другим, или компаунд-гетерозиготы.

В Российской Федерации в наиболее многочисленных этнических популяциях русских и татар генотип с.35delG(;);35delG является самым частым и составляет 80%. Гомозиготы по другим инактивирующим мутациям (генотипы

в стереоцилиях наружных волосковых клеток. Стереоцилин формирует связи между высокими отростками пучка стереоцилий и покровной мембранной, в которую они погружены и прикреплены по кругу в виде короны. Кроме того, белок образует горизонтальные связи между вершинами соседних стереоцилий. Стереоцилин обеспечивает надлежащую функцию усиления наружных волосковых клеток посредством правильного расположения кончиков стереоцилий и поддержания формы пучка [Verpy E., 2008, 2011; McGrath J., 2017].

Ген *STRC* был представлен в 1997 году как ген-кандидат для локуса DFNB16 [Campbell D.A., 1997; Villamar M., 1999]. К настоящему моменту патологические мутации в гене *STRC* являются второй по частоте причиной аутосомно-рецессивной сенсоневральной тугоухости после гена *GJB2* и основной причиной ранней двусторонней тугоухости легкой и умеренной степени [Francey L.J., 2012; Shearer A.E., 2014; Vona B., 2015; Bademci G., 2016; Marková S.P., 2016, 2018; Āada Z., 2019; Back D., 2019].

Интерпретация данных о последовательности гена *STRC* затруднена из-за существования псевдогена, который имеет 98%-е соответствие к функциональному гену *STRC* и возник при сегментарном дублировании с другими генами. В большинстве случаев делеция гена *STRC* была обнаружена как часть крупной делеции на хромосоме 15q15.3 в локусе DFNB16, захватывающей участок с несколькими генами [Campbell D.A., 1997, Verpy E., 2001]. Мутации в гене *STRC* были описаны в основном при нарушении слуха, но большая делеция участка 15-й хромосомы, захватывающая гены *STRC* и *CATSPER2*, была связана с нарушением фертильности у мужчин.

Частота полных делеций и патогенных рецессивных вариантов гена *STRC* в разных популяциях оценивается в 1–7,7% случаев несиндромальной СНТ, повышается до 13,6% среди лиц с аутосомно-рецессивной СНТ и достигает 36,7% в когортах *GJB2*-негативных пациентов. При обследовании контрольной группы здоровых лиц была идентифицирована частота гетерозиготных носителей *STRC* делеции, составляющая 1,6%. Предполагаемая распространенность *STRC*-обусловленной тугоухости составляет 1 на 16000 [Knijnenburg J., 2009;

Hoppman N., 2013; Plevova P., 2017; Marková S.P., 2018; Ito T., 2019; Kim B.J., 2020; Han S., 2021]. Частота гомозиготных делеций *STRC* в Японии составила 1,7% среди всех случаев тугоухости и 4,3% среди пациентов с двусторонней тугоухостью легкой или умеренной степени [Yokota Y., 2019].

Тугоухость легкой и умеренной степени также может быть обусловлена мутациями в гене *USH2A*, кодирующем белок ашерин. Патогенные варианты гена *USH2A* являются самой частой причиной синдрома Ашера II типа (USH2) [Pieke-Dahl S., 1996; Pennings R.J.E., 2004; Dreyer B., 2008; Eandi C.M., 2017]. Доля случаев синдрома USH2, обусловленная патогенными вариантами гена *USH2A*, достигает 80%, в остальных случаях выявляются мутации в генах *ADGRV1* и *WHRN*. Идентифицировать биаллельные варианты или делеции гена *USH2A* непросто, поэтому генетический скрининг патогенных вариантов в этом гене до сих пор невозможен. Ряд лабораторий проводит скрининг на самую частую мутацию в гене. Подтверждение мутаций в гене *USH2A* остается сложной, многоступенчатой и дорогостоящей задачей [Garcia-Garcia G., 2011; Eandi C.M., 2017; Pérez-Carro R., 2018]. Некоторые исследователи обнаруживают второй патогенный вариант *USH2A* только при дополнительном поиске дупликаций/делеций среди пациентов, у которых при секвенировании обнаружен только один аллель, вызывающий заболевание [Baux D., 2017; Steele-Stallard H.B., 2013; Austin-Tse C.A., 2018; Kremer H., 2019]. Доля патогенных вариантов, выявляемых с помощью анализа последовательности гена, составляет более 90%, тогда как анализ делеций/дупликаций гена выявляет 6–9% мутаций [Koenekoop R., 2020]. Интерпретация генетических данных требует специальных знаний и навыков и особенно важна для вероятно патогенных вариантов и для случаев с одним патогенным аллелем.

1.4. Аудиологические характеристики наследственной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени

Клинические симптомы несиндромальной СНТ довольно разнообразны в отношении степени, симметричности нарушения, аудиометрического профиля,

возраста начала [del Castillo I., 2022]. Поскольку тяжелое нарушение слуха вызывает значительные проблемы в речевом развитии и обучении, то эти формы в первую очередь привлекали внимание исследователей в плане возможностей генетической диагностики. Легкая и умеренная врожденная тугоухость изучена и систематизирована в меньшей степени с точки зрения генетических причин.

За последние два десятилетия многочисленными работами показана значительная клиническая гетерогенность наследственной несиндромальной *GJB2*-обусловленной тугоухости. Один и тот же генотип может проявиться различным фенотипом, то есть клинико-аудиологическими проявлениями любой степени нарушения слуха, симметричности и профилем аудиометрической кривой. Наиболее частыми клиническими проявлениями при мутациях в гене *GJB2* является двусторонняя СНТ тяжелой степени и глухота, составляя 73–89% у пациентов с генотипами T/T и 36–38% — с генотипами T/NT [Snoeckx R.L., 2005; Wang X., 2018].

В 2005 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования, включившего анализ генотипов и фенотипов 1531 пациента с патологическим генотипом в гене *GJB2* [Snoeckx R.L., 2005]. Исследование выявило значительные различия в клинических проявлениях для разных типов мутаций. Большое число пациентов с молекулярным диагнозом DFNB1-тугоухости позволило установить корреляцию между генотипом и тяжестью нарушения слуха при классификации согласно серьезности молекулярных эффектов.

При генотипах T/T тяжелые и глубокие потери слуха отмечены в 90% случаев, при генотипах T/NT — в 36%, при генотипах NT/NT — только в 21% случаев. Во всей исследуемой когорте нарушения слуха легкой и умеренной степени выявлены в 24% случаев с учетом того, что подавляющее число пациентов имело генотип T/T. При этом статистически достоверных различий между 35delG и не-35delG мутациями при генотипах T/T и T/NT не обнаружено.

Степень выраженности тугоухости могла быть различной у пациентов с одинаковым генотипом. Среди 889 пациентов-гомозигот по самой частой мутации 35delG (генотип 35delG(;):35delG) в 64% случаев отмечалась глухота,

в 25% — тяжелая степень тугоухости, в 10% — умеренная и в 1% случаев — тугоухость легкой степени (рисунок 6).

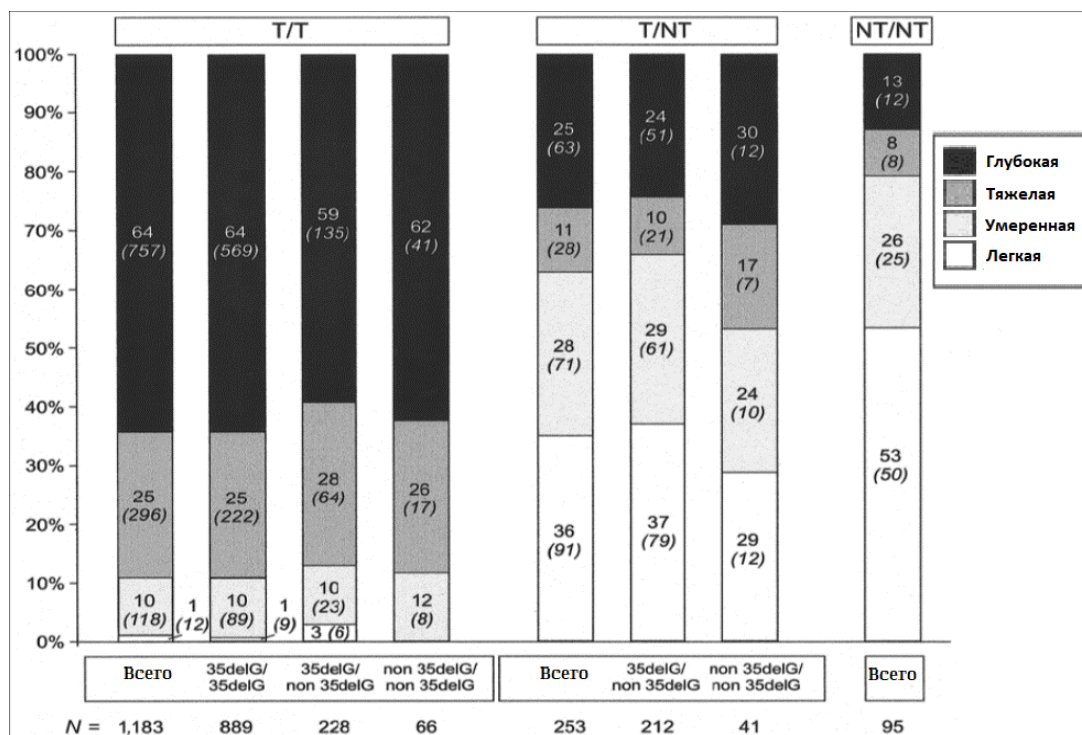


Рисунок 6. Результаты анализа фенотипов 1531 пациента с патологическим генотипом гена *GJB2* (многоцентровое исследование) [по Snoeckx R.L., 2005]

Дальнейшие исследования на других когортах пациентов подтвердили эти заключения по генотип-фенотипической корреляции [Azaiez H., 2004; Liu X.Z., 2005; Marlin S., 2005; Primignani P., 2009; Bartsch O., 2010; Chan D.K., 2010; Kenna M.A., 2010; Burke W.F., 2016]. В работах, написанных позже, на больших выборках с более равномерной структурой по степени тяжести, доля случаев тугоухости легкой и умеренной степени среди *GJB2*-положительных пациентов составила 32–56% [Sloan-Heggen C.M., 2016; Wang X., 2018].

Стоит отметить, что чаще всего данные о распределении пациентов с подтвержденной наследственной тугоухостью по степени в большинстве публикаций представлены в расчете на всю выборку пациентов с тугоухостью любой степени, либо в группах генотипов T/T и T/NT. Реже приводится частота наследственной этиологии среди пациентов с одинаковой степенью потери слуха. В исследовании М.Р. Лалаянц доля пациентов с патологическим генотипом в гене *GJB2* в группе легкой и умеренной степени составила 61% [Лалаянц М.Р., 2014].

Относительно патогенности двух неинактивирующих миссенс мутаций, р.(Met34Thr) и р.(Val37Ile), первоначально существовали противоречивые данные [Marlin S., 2001; Feldmann D., 2004]. Отмечена высокая частота носительства в некоторых популяциях у лиц с нормальным слухом. Признано, что эти два варианта являются гипоморфными с низкой пенетрантностью и слабым патогенным потенциалом. Соответственно, связанные с ними фенотипы охватывают случаи от легкой до умеренной тугоухости, возможным поздним началом и прогрессированием [Dahl, 2006; Huculak, 2006; Pollak, 2007; Gallant E., 2013; Kim S.Y., 2013; Shen N., 2017]. Суммарная аллельная частота данных мутаций в российской популяции *GJB2*-положительных детей первого года жизни составила 4,4% [Лалаянц М.Р., 2014].

Для пациентов с *GJB2*-обусловленной тугоухостью характерна симметричность степени потери слуха с обеих сторон независимо от сочетания T и NT мутаций в генотипе. В исследовании X. Wang с соавторами критерием асимметричности принята междушная разница порогов слышимости более 10 дБ как минимум на двух частотах, симметричные пороги слышимости отмечены в 63,5% случаев. По данным А. Murgia с соавторами, частота случаев асимметрии, превышающей 15 дБ на двух частотах и более, составила 7%. В исследовании С.М. Sloan-Heggen с соавторами симметричная потеря слуха наблюдалась у 91% пациентов, при этом критерии асимметричности не уточнялись [Murgia A., 1999; Sloan-Heggen C.M., 2016; Wang X., 2018].

Сравнение порогов визуальной детекции пика V коротколатентного слухового вызванного потенциала (КСВП) у детей первого года жизни с подтвержденной *GJB2*-тугоухостью показало, что у 75% регистрировались одинаковые пороги с обеих сторон. С учетом случаев, когда междушная разница не превышала 10 дБ, доля симметричной тугоухости увеличилась до 88% [Лалаянц М.Р., 2014]

В целом, изучение взаимоотношений генотипа и фенотипа обеспечивает новое понимание молекулярных механизмов, терапевтических и реабилитационных подходов. Тем не менее, причины развития нарушения слуха

легкой и умеренной степени при одинаковом генотипе, например, у гомозигот по мутации 35delG, остаются неизвестными. Попытки обнаружить модифицирующий фактор пока остаются безуспешными [Hilgert N., 2009].

На данный момент опубликовано достаточное количество работ, посвященных анализу аудиологических особенностей *STRC*-обусловленной тугоухости, но многие исследования описывают наблюдение ограниченного числа пациентов. Для данной формы типична клиническая картина симметричной потери слуха умеренной степени как по данным тональной пороговой аудиометрии (средний порог 46 дБ), так и по результатам регистрации КСВП (пороги 40–50 дБ). В некоторых случаях отмечается более выраженная потеря слуха на высоких частотах [Francey L.J., 2012, Vona B., 2015, Back D., 2019; Marková S.P., 2018; Āada Z., 2019; Yokota Y., 2019].

По данным А. Simi с соавторами, среди 39 *STRC*-положительных пациентов нарушение слуха при первичном обследовании было легким в 39% случаев, умеренным — в 52%, и умеренно тяжелым — в 3%. У некоторых пациентов отмечалось повышение порогов слышимости на 0,6 dB в год [Simi A., 2021].

В исследовании С.М. Sloan-Heggen с соавторами в мультиэтнической когорте выявлен 71 пациент с патологическим генотипом в гене *STRC*, что составило 16% среди всех пациентов с наследственной СНТ. В 88% случаев пороги слышимости соответствовали легкой и умеренной степени тугоухости. Межушная асимметрия выявлена в единичных случаях, доля которых составила 2,7% [Sloan-Heggen С.М., 2016].

В литературе отсутствуют данные анализа результатов универсального аудиологического скрининга новорожденных и ранних аудиологических проявлений начиная с периода новорожденности. В некоторых исследованиях отмечено, что тугоухость врождённая, поскольку отоакустическая эмиссия не регистрировалась в роддоме.

Аудиологические особенности тугоухости при мутациях в гене *USH2A* описаны подробно для большого количества пациентов из разных стран. Нарушение слуха у пациентов с патологическим генотипом в гене *USH2A*

классически описано как двусторонняя СНТ от умеренной до тяжелой степени с типичной пологонисходящей аудиометрической кривой. А. van Aarem с соавторами отметили значительную вариабельность порогов слышимости при тональной пороговой аудиометрии [van Aarem A., 1996]. Повышение порогов слышимости при *USH2A*-тугоухости включает все частоты и достигает тяжелой степени в старшем возрасте. В низкочастотном диапазоне 125-1000 Гц типичны пороги, соответствующие умеренной тугоухости, а для более высоких частот — более высокие пороги слышимости [Reisser C.F., 2002; Pennings R.J.E., 2003; Sadeghi A.M., 2004, 2013; Leijendeckers J.M., 2009; Toms M., 2020]. С. Abadie с соавторами отметил преобладание умеренной тугоухости в обследованной группе пациентов (76%), кроме того, для большинства аудиограмм был характерен пологонисходящий профиль (66%) [Abadie C., 2012].

Согласно имеющимся в литературе данным, *USH2A*-обусловленная тугоухость имеет ранее начало в детстве, задолго до начала пигментного ретинита, и много лет остается единственным симптомом синдрома Ашера II типа (*USH2*), то есть выявляется как первично несиндромальная форма. Большая часть ранее проведенных исследований выполнялись среди пациентов в возрасте старше 20 лет, которые уже имели клинический диагноз *USH2* [van Aarem A., 1996; Reisser C.F. 2002; Leijendeckers J.M., 2009; Sadeghi A.M., 2013; Lenassi E., 2015; Ivanova M.E., 2018]. В настоящее время идентификация двух патогенных вариантов в трех генах — *USH2A*, *ADGRV1*, или *WHRN* подтверждает диагноз, даже если клинические симптомы не выражены [Markova T.G., 2020; Koenekoop R., 2020]. С. Abadie с соавторами в 2012 опубликовали результаты аудиологического исследования 100 пациентов с синдромом *USH2*. Средний возраст диагностики тугоухости составил 5,9 лет со значительным разбросом от 8 месяцев до 31 года. [Abadie C., 2012].

В литературе не найдено подробных сведений о результатах универсального аудиологического скрининга и ранних аудиологических особенностях тугоухости у детей с диагнозом *USH2*. В то же время все исследователи указывают, что тугоухость является врождённой и доречевой, поскольку с внедрением программ

аудиологического скрининга такие пациенты выявляются рано, но конкретные данные не приведены ни в одной статье, так же, как и в случае с геном *STRC*.

Таким образом, анализ аудиологических особенностей при разных генотипах среди детей с тугоухостью легкой и умеренной степени до настоящего времени проведен только в нескольких работах, посвященных нарушениям в определенных генах. Основное число работ посвящено изучению патогенности обнаруженных вариантов, но частота различных генотипов в популяции детей с нарушением слуха остается не изученным вопросом.

1.5 Динамика порогов слышимости при врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости

Для определения прогноза течения врожденной наследственной СНТ легкой и умеренной степени необходимо изучение закономерности в динамике порогов слышимости при разных генотипах, особенно самых частых.

В исследованиях с опубликованными данными о динамике наследственной тугоухости использованы различные критерии ее оценки. Согласно критериям Европейской рабочей группы по генетике нарушений слуха 1998 года, прогрессирование определяется путем сравнения результатов двух аудиометрических тестов, выполненных с интервалом не менее 10 лет. Заключение о прогрессировании делается при потере более 15 дБ средних порогов слышимости на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц [Martini A., Mazzoli M., 1999]. Согласно данным критериям, в нескольких исследованиях отмечено прогрессирование у 19–23,7% пациентов [Cohn E.S., 1999; Janecke A.R., 2002; Marlin S., 2005; Ravessa F., 2005], но есть данные и об отсутствии случаев прогрессирования [Mueller, 1999; Santos, 2005].

В работе М. Кенна с соавторами прогрессированием или флюктуацией тугоухости считали изменение порогов слышимости, определенных методом тональной пороговой аудиометрии по соответствующей возрасту методике, на 10 дБ и более на двух и более частотах или на 15 дБ и более на одной и более частотах. Такой подход был обусловлен известными данными о воспроизводимости

результатов аудиометрических тестов. Авторы не использовали для оценки прогрессирования усредненные пороги слышимости на нескольких частотах, что могло бы нивелировать значимое изменение порогов на отдельных частотах. Согласно достаточно строгим используемым критериям, ухудшение порогов слышимости на отдельных частотах было отмечено у 56% пациентов, при этом не выявлено зависимости частоты прогрессирования от генотипа, возраста первичной диагностики или степени тугоухости [Kenna M., 2010].

В исследованиях в итальянской популяции пациентов с *GJB2*-обусловленной тугоухостью использовались менее строгие критерии прогрессирования: ухудшение более чем на 15 дБ как минимум на двух частотах или более чем на 10 дБ по среднему значению порогов слышимости на четырех частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц. В исследуемую когорту не были включены случаи легкой потери слуха. Авторами отмечено стабильное течение и отсутствие прогрессирования нарушения слуха у всех наблюдаемых пациентов [Orzan E., 1999; Murgia A., 1999]. Мета-анализ семи исследований с непересекающимися выборками пациентов показал прогрессирование средних порогов слышимости на трех или четырех частотах на 1 дБ в год у 19% пациентов за 10-летний период наблюдения. Нередко прогрессирование описывается при редких генотипах, что не позволяет считать его характерным для всей когорты пациентов с *GJB2*-обусловленной тугоухостью [Gopal Rao D., 2008].

Необходимо подчеркнуть, что изначально молекулярно-генетическое тестирование проводилось в основном пациентам с глубокой потерей слуха, поэтому наблюдений динамики порогов слышимости при врожденной тугоухости легкой и умеренной степени накоплено меньше. Многие исследователи отмечают отсутствие улучшения порогов у пациентов с тяжелой и глубокой тугоухостью, обусловленной мутациями в гене *GJB2*, что позволяет рекомендовать в таких случаях операцию кохлеарной имплантации, не ожидая улучшения слуха [Stinckens C., 2004; Hilgert N., 2009; Маркова Т.Г., 2018].

Первые работы, в которых были систематизированы наблюдения о динамике порогов слышимости пациентов с несиндромальной наследственной СНТ,

выявленной в раннем детском возрасте, носили ретроспективный характер. *GJB2*-обусловленная этиология была подтверждена после многолетнего периода наблюдения, по каждому пациенту были накоплены серии результатов аудиологических обследований, включая частотно-специфичные пороги слышимости, однако отсутствовали данные о состоянии слуховой функции при рождении и в первые годы жизни в период становления речи. В таких случаях косвенным признаком степени нарушения слуха выступал уровень речевого развития [Orzan E., 1999; Murgia A., 1999; Kenna M., 2010]. С внедрением универсального аудиологического скрининга новорожденных, в том числе комбинированного с генетическим скринингом на частые мутации, стали накапливаться данные о ранних аудиологических проявлениях врожденной наследственной СНТ, подтвержденной молекулярно-генетическими методами вскоре после постановки диагноза, появилась возможность проспективной оценки динамики нарушений слуха [Лалаянц М.Р., 2014; Маркова Т.Г., 2016, 2018, Wang Q., 2019].

В рамках изучения прогрессирования наследственной СНТ обсуждается вопрос возраста клинических проявлений нарушения слуховой функции, в том числе в связи с накоплением данных о детях с врожденной тугоухостью, обусловленной мутациями в гене *GJB2*, которые не были выявлены универсальным аудиологическим скринингом [Чибисова С.С., 2018; D'Aguillo C., 2019; Guo L., 2020]. Описаны редкие случаи DFNB1-тугоухости, где на основании результатов как поведенческих реакций на звуки, так и результатов электрофизиологического обследования в первые месяцы жизни выносилось заключение о позднем начале тугоухости [Green, 2000; Pagarkar W., 2006; Orzan E., Murgia A., 2007]. При этом суждение о слуховой функции младенца на основании мнения родителей о его реакциях на звук представляется спорным на основании низкой диагностической ценности данной методики. Всего описано около 50 детей с двумя патогенными мутациями *GJB2* и нормальными порогами слышимости, которые были выявлены в раннем возрасте. Частота случаев с отсутствием пенетрантности при рождении, то есть отсутствия клинических признаков у пациентов с патологическим

генотипом, составляет по данным разных авторов от 3,8% до 6,9% [Norris, 2006, Orzan E., Murgia A., 2007, Kenna, 2010; Minami, 2013]. Вероятность случаев *GJB2*-обусловленной тугоухости с поздним началом допускает возможность раннего периода «функционального времени» до формирования окончательного дефекта, которое может быть использовано для минимизации негативных последствий функциональной депривации [Orzan E., Murgia A., 2007].

При *STRC*-обусловленной тугоухости нарушение слуха выявляется при рождении или в раннем детстве и рассматривается как стабильное по динамике [Francey L.J., 2012, Shearer A.E., 2014, Vona B., 2015, Back D., 2019; Frykholm C., 2018, 2019; Marková S.P., 2018, Čada Z., 2019, Yokota Y., 2019].

В большинстве работ, анализирующих динамику слуховой функции у пациентов с диагнозом *USH2* и патогенными вариантами в гене *USH2A*, отмечено умеренное, но очевидное повышение порогов слышимости во всем частотном диапазоне и прогрессирование нарушений слуха [Van Aarem A., 1996; Leijendeckers J.M., 2009; Lenassi E., 2015]. В противоположность этому, C.F. Reisser с соавторами отметили отсутствие клинически значимого прогрессирования тугоухости в возрасте до 17 лет [Reisser C.F., 2002].

Таким образом, универсальный аудиологический скрининг новорожденных позволяет уже в первые месяцы жизни выявлять детей с врожденной СНТ легкой и умеренной степени, а новые технологии молекулярно-генетического обследования — подтверждать наследственную этиологию заболевания. С учетом значительной генетической гетерогенности заболевания, структура которой зависит от этнического состава населения, необходимо изучение спектра мутаций генов при данной форме заболевания в российской популяции для персонализации этиологического поиска, создания таргетных МПС-панелей. Систематизация аудиологических проявлений при разных генетических формах врожденной СНТ легкой и умеренной степени и динамическое наблюдение данных пациентов позволят прогнозировать течение заболевания и формирования индивидуальной программы реабилитации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование включен 251 пациент с врожденной двусторонней сенсоневральной тугоухостью. Аудиологическое обследование проводилось на клинических базах кафедры сурдологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в консультативно-диагностической поликлинике ФГБУ РНКЦ АиС ФМБА России и АНО НИИ ЭКА. Из них 130 пациентов были мужского пола, 121 – женского пола, соотношение по полу составило 1,1/1.

В обследованной группе 65% пациентов проживают в Москве и Московской области, 35% - в других регионах Российской Федерации.

Критерии включения пациентов в исследование:

- врожденная двусторонняя сенсоневральная тугоухость I-III степени;
- известные результаты молекулярно-генетического исследования всего гена *GJB2*, выполненное в условиях одной лаборатории;
- согласие пациента или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- односторонняя сенсоневральная тугоухость;
- сенсоневральная тугоухость IV степени или глухота с одной или обеих сторон;
- врожденные аномалии развития внутреннего уха;
- клинические признаки синдромов, связанных с нарушением слуха;
- сопутствующие тяжелые заболевания центральной нервной системы, при которых невозможно проведение обследования в связи с ограничением коммуникативных и когнитивных возможностей пациента;
- пациенты (законные представители), не давшие согласие на участие в исследовании.

Распределение пациентов по году рождения представлено на рисунке 7. Медиана — 2010 год рождения (межквартильный интервал — 2005–2013 годы рождения, размах — 1969–2019 годы рождения).

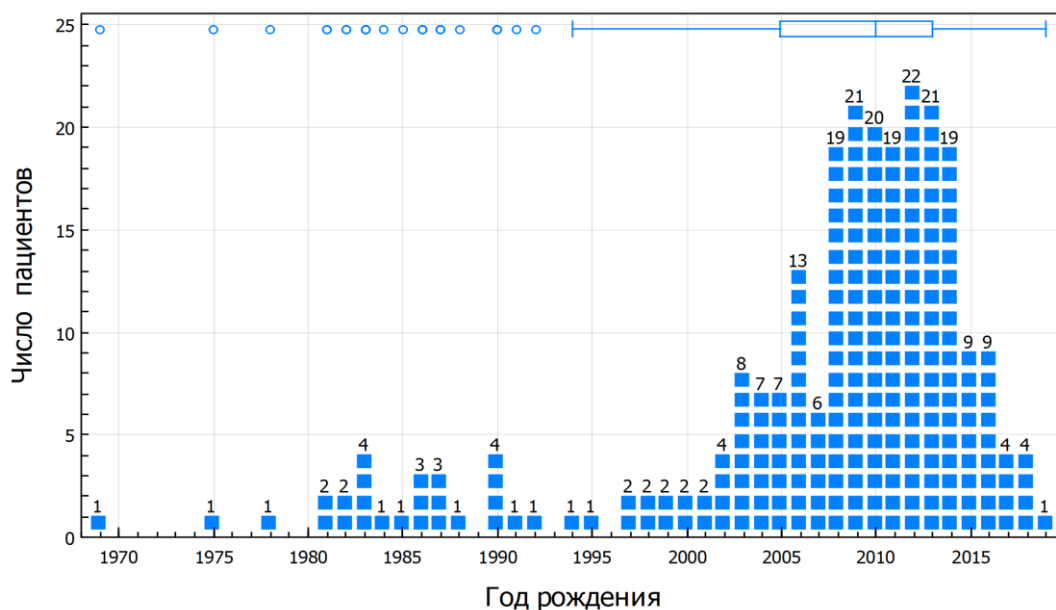


Рисунок 7. Распределение пациентов по году рождения.

При анализе результатов аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни (далее — аудиоскрининга) в выявлении детей с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени все пациенты были распределены на 3 группы в соответствии с годом рождения:

- 1) 2008-2019 г.р. — группа универсального аудиоскрининга (168 пациентов);
- 2) 1996-2007 г.р. — группа целевого аудиоскрининга (по факторам риска и поведенческим реакциям на звуки, 55 пациентов);
- 3) 1995 г.р. и ранее — группа до аудиоскрининга (28 пациентов).

Критерии оценки результатов универсального аудиоскрининга:

«Не прошел» — ОАЭ не зарегистрирована с обеих или с одной стороны;

«Прошел» — ОАЭ зарегистрирована с обеих сторон;

«Не проводился» — не проводился или данные о проведении отсутствуют.

2.2. Методы обследования

При сборе жалоб, анамнеза жизни и заболевания регистрировали дату рождения, место постоянного проживания, результаты аудиологического скрининга, возраст выявления тугоухости, результаты аудиологических

обследований, выполненных до включения в исследование, данные семейного анамнеза по тугоухости и глухоте, наличие факторов риска по тугоухости и глухоте, результаты медико-генетического тестирования на мутации в гене *GJB2*.

Проводился осмотр ЛОР-органов для исключения воспалительных процессов, способных повлиять на результаты аудиологического исследования.

Аудиологическое обследование

Тональную пороговую аудиометрию (ТПА) по воздушной и костной проводимости выполняли с использованием клинического двухканального аудиометра АС-40 (Interacoustics, Дания) с воздушными телефонами TDH39 и костным вибратором в частотном диапазоне 125–8000 Гц по стандартной методике [Таварткиладзе Г.А., 2013; ГОСТ Р ИСО8253-1-2012, 2012]. Пациентам в возрасте 3–7 лет проводили игровую ТПА после предварительной выработки условно-двигательной реакции на звук [Бобошко М.Ю., 2021].

Степень нарушения слуха оценивали в соответствии с Международной классификацией тугоухости [Таварткиладзе Г.А., 2013]. Средний порог слышимости по воздушному звукопроведению на частотах 500 Гц, 1000 Гц, 2000 Гц и 4000 Гц в диапазоне 26–40 дБ соответствует I степени тугоухости, 41–55 дБ — II степени, 56–70 дБ — III степени, 71–90 дБ — IV степени тугоухости, 91 дБ и более — глухоте. Для анализа клинико-аудиологических особенностей степень тугоухости учитывалась по лучше слышащему уху. В международной литературе критериям I степени тугоухости соответствует легкая потеря слуха, II степени — умеренная потеря, III степени — умеренно тяжелая потеря слуха. В рамках данного исследования для общего обозначения II и III степени, с учетом схожего влияния на развитие речи и способа реабилитации, использовали определение «умеренная».

При оценке степени нарушения слуха у пациентов, которым первичный диагноз врожденной сенсоневральной тугоухости был установлен в раннем возрасте, ретроспективно учитывали результаты регистрации КСВП на щелчок, полученные из медицинской документации пациентов. В этих случаях степень

нарушения слуха оценивали в соответствии с приведенными выше критериями по порогу визуальной детекции V пика.

Нарушение слуха считали симметричным, если разность порогов визуальной детекции V пика или средних порогов слышимости между хуже и лучше слышащим ухом не превышала 15 дБ.

Профиль аудиограммы оценивали по соотношению порогов слышимости на частотах 0,5, 1, 2, 4 кГц по следующим критериям [Parker M.J., 2000]:

- горизонтальный профиль (разница между минимальным и максимальным порогом не превышает 15 дБ);
- пологонисходящий профиль (порог на 4 кГц выше среднего порога на 500 Гц и 1 кГц на 15–29 дБ);
- крутонисходящий профиль (порог на 4 кГц выше среднего порога на 500 Гц и 1 кГц на 30 дБ и более);
- восходящий профиль (порог на 500 Гц выше среднего порога на 2 и 4 кГц на 15 дБ и более);
- U-образный профиль (средний порог на частотах 1 и 2 кГц выше каждого из порогов на 500 Гц и 4 кГц на 15 дБ и более);
- неспецифический профиль (не выполняется ни одно из условий).

Динамику нарушения слуха оценивали по разности порогов лучше слышащего уха, полученных при последнем и первом аудиологическом исследовании. Прогрессированием считали разность порогов, превышающую 15 дБ. Такой критерий был установлен в соответствии с диапазоном значений порогов, относящихся к I, II и III степени.

Акустическую импедансометрию (тимпанометрию и акустическую рефлексометрию) проводили с целью исключения патологии среднего уха и ретрокохлеарной патологии с использованием импедансометра AZ-26 (Interacoustics, Дания) с зондирующим тоном 226 Гц интенсивностью 85 дБ УЗД и изменением давления в наружном слуховом проходе в диапазоне от +200 до

-400 даПа. Результаты оценивали в соответствии с классификацией J. Jerger [Таварткиладзе Г.А., 2013].

Тугоухость расценивалась как врожденная на основании раннего выявления в результате аудиоскрининга, обнаружения патологического генотипа независимо от сроков выявления тугоухости, задержки речевого развития или сомнительной реакции на звуки в отсутствие установленных причин приобретенной тугоухости.

Генетическое обследование

В исследование были включены пациенты с известными результатами молекулярно-генетического анализа на мутации в гене *GJB2* (полное автоматическое секвенирование гена *GJB2* по Сэнгеру [Sanger F. et al., 1977]), выполненного на базе лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва).

Молекулярно-генетическое исследование гена *GJB2* включало выделение ДНК из периферической крови человека или буккального эпителия. Далее проводилось накопление исследуемого фрагмента гена с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследуемого фрагмента гена. Затем продукт ПЦР исследовали с помощью мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA) на 9 частых мутаций в гене *GJB2* и протяженных делеций в локусе DFNB1: c.35delG; c.-23+1G>A (IVS1+1G>A); c.101T>C (p.Met34Thr); c.167delT; c.235delC; c.313_326del14; c.358_360delGAG (p.Glu120del), 101 kb del(GJB2-D13S175) (NC_000013.10: g.20,757,021_20,858,394del) и 309 kb del(GJB6-D13S1830) (NC_000013.10:g.20,797,177_21,105,945del), распространенных в российской популяции. При выявлении только одной патологической мутации проводилось секвенирование всего гена.

Пациентам без патологических мутаций в гене *GJB2* или имеющим только одну мутацию было проведено исследование таргетной панели «Наследственная тугоухость», включающей 30 генов, на основе методов массового параллельного секвенирования (МПС-панели), разработанной в лаборатории ДНК-диагностики

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва [Миронович О.Л., 2019]. Данная панель включает гены, в которых наиболее часто встречаются мутации при сенсоневральной тугоухости: *STRC*, *MYO7A*, *MYO15A*, *TECTA*, *SLC26A4*, *CDH23*, *USH2A*, *TMPRSS3*, *TMC1*, *COL11A2*, *OTOF*, *EYA1*, *OTOA*, *PCDH15*, *ADGRV1*, *KCNQ4*, *LOXHD1*, *WFS1*, *MYH14*, *MYO6*, *ACTG1*, *PTPRQ*, *MYH9*, *OTOGL*, *TRIOBP*, *CLDN14*, *LRTOMT*, *DFNB59 (PJK)*, *TPRN*, *WHRN*. Интерпретация полученных в результате исследования вариантов проводилась биоинформатиком и врачом-генетиком в соответствии с критериями патогенности [Richards S., 2015].

2.3 Статистическая обработка результатов

Сбор медицинских данных осуществлялся в электронной системе Snailbase, разработанной в ФГБУ РНКЦ АиС ФМБА. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета R. Для каждой переменной вычислялись медиана (Me), квартили (Q_{25} - Q_{75}), минимальное и максимальное значения (Min-Max). Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, различий частот признаков – с помощью критерия χ^2 , в трех и более группах по количественным показателям с помощью критерия Краскелла-Уоллиса.

Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты аудиологического скрининга новорожденных у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени

Результаты универсального аудиоскрининга имелись у 118 (70%) пациентов. Исследование не проводилось 50 (30%) пациентам, родившимся в период проведения универсального аудиоскрининга, или данные о факте и результате его проведения отсутствуют. В исследуемой когорте по непонятным причинам доля пациентов с результатом «Не проводился» выше среди пациентов с тугоухостью II и III степени (37% и 34%, соответственно), чем с тугоухостью I степени (17%) (таблица 1). При этом умеренные нарушения слуха II и III степени являются социально значимыми и должны выявляться универсальным аудиоскринингом, основанным на регистрации ОАЭ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения регулярного аудита универсального аудиоскрининга в роддомах и поликлиниках.

При оценке эффективности универсального аудиоскрининга среди 118 пациентов с известными результатами установлено, что ОАЭ не зарегистрирована у 94 пациентов, в связи с чем они были направлены на полное аудиологическое обследование. Таким образом, чувствительность универсального аудиоскрининга в выявлении врожденной СНТ тугоухости легкой и умеренной степени составила 80%, как для пациентов с патологическим генотипом, так и при неподтвержденной наследственной этиологии. При более подробном анализе по каждой из степеней было установлено, что чувствительность универсального аудиоскрининга в выявлении врожденной СНТ I степени составила 72%, II степени — 78%, III степени — 93% (таблицы 2, 3). С учетом отсутствия результатов скрининга у 30% пациентов, неполный охват снижает общую чувствительность программы универсального аудиологического скрининга в выявлении врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени до 56% (94/168).

Аудиоскринингом не были выявлены 24 пациента (20%), которые обратились в более позднем возрасте в связи с сомнительной реакцией на звуки или задержкой речевого развития. Среди пациентов с тугоухостью I степени доля пропущенных аудиоскринингом составила 28%, II степени — 22%, III степени — 7%, что можно объяснить большей вероятностью регистрации ОАЭ при легкой потере слуха и вследствие этого — ложноотрицательного результата скрининга.

Таблица 1

Распределение пациентов из группы универсального аудиоскрининга по факту его проведения и степени нарушения слуха (n=168)

	Проводился		Не проводился		Всего	
	N	%	N	%	N	%
I степень	43	83	9	17	52	100
II степень	45	63	26	37	71	100
III степень	30	66	15	34	45	100
Всего	118	70	50	30	168	100

Таблица 2

Распределение пациентов по результату универсального аудиоскрининга и степени нарушения слуха (n=118)

	Не прошел		Прошел		Всего	
	N	%	N	%	N	%
I степень	31	72	12	28	43	100
II степень	35	78	10	22	45	100
III степень	28	93	2	7	30	100
Всего	94	80	24	20	118	100

Таблица 3

Распределение пациентов по результату универсального аудиоскрининга и генотипу (n=118)

	Не прошел		Прошел		Всего
	N	%	N	%	N
Ген «+»	74	80	19	20	93
<i>GJB2</i>	64		15		79
<i>STRC</i>	6		2		8
<i>USH2A</i>	4		2		6
Ген «-»	20	80	5	20	25
Всего	94	80	24	20	118

Основной целью программ аудиологического скрининга является раннее выявление врожденных нарушений слуха, поэтому ключевым критерием его эффективности является возраст выявления тугоухости. Медиана возраста выявления врожденной тугоухости легкой и умеренной степени в группе универсального аудиоскрининга среди всех пациентов независимо от его результатов составила 16 месяцев (Q_{25} – Q_{75} — 5–48 месяцев, размах — 1–108 месяцев), в группе целевого аудиоскрининга — 57 месяцев (Q_{25} – Q_{75} — 43–81 месяцев, размах — 5–186 месяцев), в группе до аудиоскрининга — 102 месяца (Q_{25} – Q_{75} — 76–171 месяцев, размах — 36–588 месяцев). Таким образом, выявлено статистически значимое снижение возраста выявления врожденной СНТ легкой и умеренной степени в результате внедрения универсального аудиоскрининга (критерий Краскела-Уоллиса, $p < 0,001$).

Перед внедрением универсального аудиоскрининга врожденную тугоухость II и III степени как в группе целевого аудиоскрининга, так и в группе до аудиоскрининга выявляли в 56 и 84 месяца, соответственно. Врожденную тугоухость I степени выявляли в 64 месяца в группе целевого аудиоскрининга и в 120 месяцев в группе до аудиоскрининга (таблица 4).

Таблица 4

Возраст выявления тугоухости в зависимости от группы аудиоскрининга и степени нарушения слуха

Группа аудиоскрининга	Возраст выявления, мес.			
	Ме, Q_{25} – Q_{75} / Min-Max			
	I степень	II степень	III степень	Все степени
Универсальный	10 5-48/1-108	36 7-57/1-100	7,5 5-36/1-97	16 5-48/1-108
Целевой	64 42-89,5/5-144	56 48-88/12-186	56 38-60/36-70	57 43-81/5-186
До аудиоскрининга	120 102-307/60-588	84 72-129/60-252	84 60-90/36-96	102 76-171/36-588

Медиана возраста выявления врожденной тугоухости легкой и умеренной степени у детей с результатом «Не прошел» составила 6 месяцев (Q_{25} – Q_{75} — 3–10 месяцев, размах — 1–108 месяцев), с результатом «Прошел» — 44,5 месяцев (Q_{25} – Q_{75} — 20–50,25 месяцев, размах — 1–83 месяцев), с результатом

«Не проводился» — 51,5 месяцев (Q_{25} – Q_{75} — 37,25–69 месяцев, размах — 2–100 месяцев). Статистически значимое снижение возраста выявления врожденной тугоухости у детей с результатом «Не прошел» установлено во всех группах по степени тугоухости (критерий Краскела-Уоллиса, $p < 0,001$) (таблица 5, рисунок 8).

Диагноз тугоухости был установлен до 1 года у 80 % (75/94) детей, выявленных в результате универсального аудиоскрининга (таблица 6). При этом доля детей с нарушением слуха легкой и умеренной степени, подтвержденным в возрасте до 3 месяцев (рекомендованный временной критерий), остается невысокой — только 16 % (15/94). Кроме того, несмотря на статистически значимое снижение возраста выявления врожденной тугоухости в результате универсального аудиоскрининга, сохраняются случаи очень поздней диагностики нарушений слуха легкой и умеренной степени у детей с результатом «Не прошел» (таблица 5, рисунок 8). 10 детей с тугоухостью I и II степени были выявлены в возрасте старше 3 лет, самый поздний случай в исследуемой когорте — 9 лет (108 мес.). В то же время всем детям с тугоухостью III степени диагноз установлен до 1 года, кроме одного пациента, выявленного в возрасте 2 лет 7 месяцев. Полученные результаты указывают на то, что более выраженная потеря слуха с большей вероятностью будет замечена родными ребенка и послужит поводом обращения к врачу-сурдологу-оториноларингологу.

Таблица 5

Возраст выявления тугоухости в зависимости от степени нарушения слуха и результатов универсального аудиоскрининга

	Возраст выявления, мес. Me, Q_{25} – Q_{75} / Min-Max		
	Не прошел	Прошел	Не проводился
I степень	5,5 2,75-9,25/1-108	44,5 24-48,5/3-55	69 59-80/24-82
II степень	7 4-18/1-69	44,5 9-83/9-83	51,5 47-68,25/20-100
III степень	6 3-8/1-34	24,5 12,75-36,25/1-48	42 36-52,5/2-97
Все степени	6 3-10/1-108	44,5 25-50,25/1-83	51,5 37,25-69/2-100

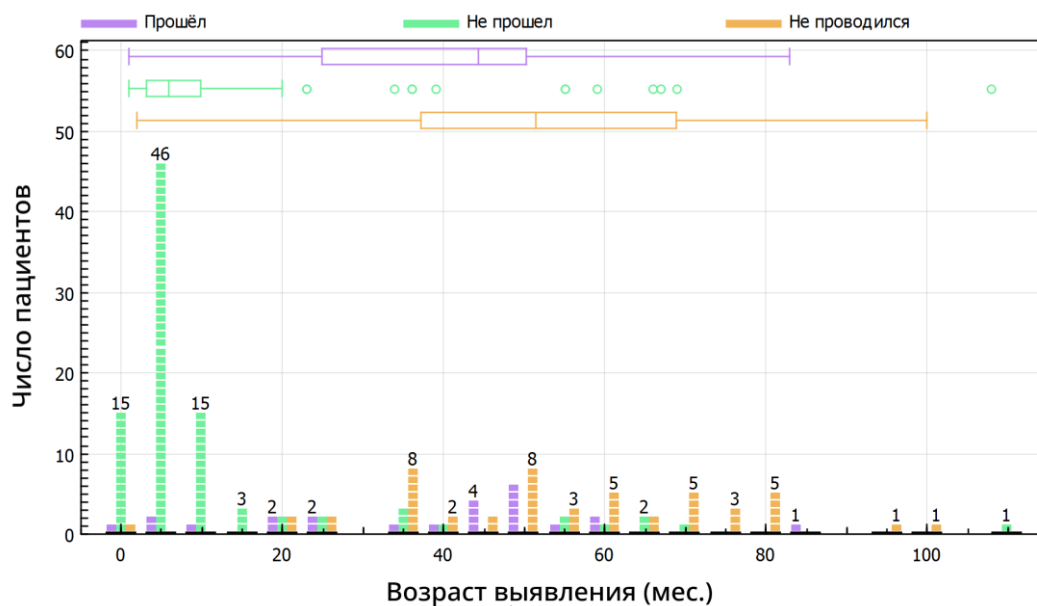


Рисунок 8. Распределение пациентов по возрасту выявления тугоухости в зависимости от факта проведения и результата универсального аудиоскрининга.

Таблица 6

Распределение пациентов с результатом универсального аудиоскрининга «Не прошел» по возрасту постановки диагноза и степени нарушения слуха

	«Не прошел» (число пациентов)			
	I степень	II степень	III степень	Всего
До 3 мес	7	5	3	15
3-5 мес	8	11	9	28
6-11 мес	9	8	15	32
Всего до 1 года	24	24	27	75
12-23 мес	3	5	0	8
24-35 мес	0	0	1	1
36 мес и старше	4	6	0	10
Всего	31	35	28	94

Полученные данные об отсутствии регистрации ОАЭ в роддоме (результат «Не прошел») подтверждают врожденный характер наследственной СНТ. Основной причиной позднего выявления детей с наследственным нарушением слуха следует считать невыполнение скрининга новорожденному. Результат «Прошел» оказался ложноотрицательным в 20 % случаев наследственной тугоухости, но причины регистрации ОАЭ у таких пациентов до конца не понятны, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

3.2. Особенности генотипа у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени

3.2.1. Патогенные варианты и генотипы в гене GJB2 (коннексин 26)

Патологический генотип в гене *GJB2* был установлен у 165 из 251 пациентов, что позволило подтвердить наследственную причину тугоухости с аутосомно-рецессивным типом наследования у 66% пациентов в исследуемой когорте.

По степени воздействия на структуру синтезируемого белка выделяют инактивирующие мутации, которые приводят к преждевременному прекращению синтеза белка и полностью нарушают его функцию. Неинактивирующие мутации приводят к неполному нарушению формирования структуры и к частичному снижению функции.

Для дальнейшего анализа пациенты с патологическим генотипом в гене *GJB2* были распределены на 3 группы в зависимости от типа мутаций:

ИМ_2 — 87 пациентов, имеющих в генотипе два патогенных инактивирующих варианта,

ИМ_1 — 49 пациентов, имеющих в генотипе два патогенных варианта, инактивирующий и неинактивирующий;

ИМ_0 — 29 пациентов, имеющих в генотипе два неинактивирующих варианта и, соответственно, 0 инактивирующих аллелей.

Распределение пациентов по группам представлено в виде матрицы мутаций на рисунке 9. Голубым цветом обозначены инактивирующие мутации и генотипы, содержащие две инактивирующие мутации (группа ИМ_2). Желтым цветом обозначены неинактивирующие мутации и генотипы, содержащие две неинактивирующие мутации (группа ИМ_0). Зеленым цветом выделены генотипы, содержащие инактивирующую и неинактивирующую мутации (группа ИМ_1).

Инактивирующие варианты в обоих аллелях (ИМ_2)															
Инактивирующие и неинактивирующие варианты (ИМ_1)															
Неинактивирующие варианты в обоих аллелях (ИМ_0)															
	c.35delG	c.-23+1G>A	c.313_326del14	c.235delC	c.167delT	del(GJB2-D13S175)	p.Met34Thr	p.Val37Ile	p.Leu90Pro	c.358_360delGAG	p.Arg184Pro	p.Arg32Gly	p.Thr186Lys	p.Val27Ile;Glu114Gly	Всего
c.35delG	61	10	5	4		1	18	9	6	3	1	1		1	120
c.-23+1G>A		1	2	1	1		1	1	2		1		1		11
c.313_326del14									2						2
c.235delC					1					1					2
c.31_68del37									1						1
p.Met34Thr							12	8		2					22
p.Val37Ile								1	1						2
p.Leu90Pro									1						1
p.Val153Ile									1						1
p.Arg127His;Gly160Ser								1							1
p.Arg184Gln										1					1
p.Arg165Trp							1								1
Всего	61	11	7	5	2	1	32	20	14	7	2	1	1	1	165

Рисунок 9. Матрица мутаций гена *GJB2* и их комбинаций, выявленных в исследуемой группе.

Среди пациентов с врожденной наследственной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени мутация 35delG встречается наиболее часто. Аллельная частота данного патогенного варианта составила 54,8%. В ранее проведенных исследованиях в группе пациентов с преобладанием тяжелых степеней тугоухости аллельная частота данной мутации составляла 79% [Bliznetz E.A. et al., 2017]. В исследуемой группе частота инактивирующих вариантов превышала частоту неинактивирующих в два раза (67,6% против 34,2%), в то время как в группе с преобладанием тугоухости IV степени и глухоты разница между двумя типами мутаций была более значительной (93,2% против 6,7%).

Вариант Met34Thr является второй наиболее частой мутацией в нашей когорте пациентов, аллельная частота 16,7% против 2,9% в группе с преобладанием тяжелых степеней тугоухости. В исследуемой группе мутации c.-23+1G>A и

p.Val37Ile выявлены с аллельной частотой 6,4%, p.Leu90Pro — 4,6%, c.313_326del14 — 2,8%, c.235delC — 2,1%, c.358_360delGAG — 2,1%. Аллельная частота остальных выявленных мутаций составила менее 1% (таблица 7).

Таблица 7

Аллельная частота выявленных вариантов мутаций в гене *GJB2*

Вариант мутации	% (число) от аллелей среди 330 хромосом (исследуемая группа)	% (число) от аллелей среди 2141 хромосом (группа с преобладанием тугоухости IV степени и глухотой)*
Инактивирующие		
c.35delG	54,8 (181)	79 (1700)
c.-23+1G>A	6,4 (21)	4,4 (97)
c.313_326del14	2,7 (9)	4,7 (103)
c.235delC	2,1 (7)	2,3 (51)
c.167delT	0,6 (2)	1,5 (33)
c.31_68del37	0,3 (1)	<0,1 (1)
del(GJB2-D13S175)	0,3 (1)	0,5 (11)
Всего	67,2 (223)	93,2 (1996)
Неинактивирующие		
p.Met34Thr	16,7 (55)	2,9 (65)
p.Val37Ile	6,7 (22)	1,2 (27)
p.Leu90Pro	4,6 (15)	1,0 (23)
c.358_360delGAG	2,1 (7)	0,9 (19)
p.Arg184Pro	0,6 (2)	0,5 (10)
p.Arg32Gly	0,3 (1)	<0,1 (1)
p.Thr186Lys	0,3 (1)	-
p.Val153Ile	0,3 (1)	-
p.Arg127His;Gly160Ser	0,3 (1)	-
p.Val27Ile;Glu114Gly	0,3 (1)	-
p.Arg184Gln	0,3 (1)	-
p.Arg165Trp	0,3 (1)	-
Всего	32,8 (108)	6,7 (145)

*Bliznetz E.A. et al., 2017

Для более подробного клинико-аудиологического анализа группы генотипов ИМ_2 и выделения однородной по генотипу группы проведено разделение на подгруппы. Были выделены подгруппы ИМ_2–35delGx2 (61 пациент, гомозигот по мутации c.35delG) и ИМ_2–другие (26 пациентов, гомозиготных по другим

мутациям и компаунд-гетерозиготных, в том числе включающих мутацию с.35delG в одном из аллелей) (таблица 8).

Таблица 8

Распределение генотипов в группе ИМ_2 по подгруппам (n=87)

Подгруппа	Варианты генотипов	n
ИМ_2–35delGx2 (n=61)	35delG(;)35delG	61
ИМ_2–другие (n=26)	35delG(;)-23+1G>A	10
	35delG(;)313_326del14	5
	35delG(;)235delC	4
	-23+1G>A(;)313_326del14	2
	-23+1G>A(;)-23+1G>A	1
	-23+1G>A(;)235delC	1
	-23+1G>A(;)167delT	1
	235delC(;)167delT	1
	35delG(;)del(GJB2-D13S175)	1

Число пациентов группы ИМ_1 составило 49 человек. В этой группе были выделены подгруппы в зависимости от варианта неинактивирующей мутации: 19 пациентов с мутацией p.Met34Thr, 11 пациентов с мутацией p.Leu90Pro, 10 пациентов с мутацией p.Val37Ile и 7 пациентов с другими мутациями (таблица 9). При этом во втором аллеле в данной группе в 80% (39/49) случаев выявлена инактивирующая мутация с.35delG.

Таблица 9

Распределение генотипов в группе ИМ_1 по подгруппам (n=49)

Подгруппа	Варианты генотипов	n
ИМ_1–Met34Thr (n=19)	35delG(;)Met34Thr	18
	-23+1G>A(;)Met34Thr	1
ИМ_1–Leu90Pro (n=11)	35delG(;)Leu90Pro	6
	-23+1G>A(;)Leu90Pro	2
	313_326del14(;)Leu90Pro	2
ИМ_1–Val37Ile (n=10)	31_68del37(;)Leu90Pro	1
	35delG(;)Val37Ile	9
ИМ_1–другие (n=9)	-23+1G>A(;)Val37Ile	1
	35delG(;)358_360delGAG	3
	35delG(;)Arg32Gly	1
	35delG(;)Arg184Pro	1
	35delG(;)Val27Ile;Glu114Gly	1
	-23+1G>A(;)Arg184Pro	1
	-23+1G>A(;)Thr186Lys	1
	235delC(;)358_360delGAG	1

В группу ИМ_0 вошли 29 пациентов. Для анализа однородных генотипов проведено разделение на подгруппы по выявленным генотипам: 12 пациентов с вариантом p.Met34Thr в гомозиготном состоянии, генотип Met34Thr(;)Met34Thr, 8 пациентов с компаунд-гетерозиготным генотипом Met34Thr(;)Val37Ile и 9 пациентов с другими редкими вариантами генотипов (таблица 10).

Таблица 10

Распределение генотипов в группе ИМ_0 по подгруппам (n=29)

Подгруппа	Варианты генотипов	n
ИМ_0–Met34Thrx2	Met34Thr(;)Met34Thr	12
ИМ_0–Met34Thr;Val37Ile	Met34Thr(;)Val37Ile	8
ИМ_0–другие (n=9)	Met34Thr(;)358_360delGAG	2
	Met34Thr(;)Arg127His;Gly160Ser	1
	Met34Thr(;)Arg165Trp	1
	Val37Ile(;)Val37Ile	1
	Val37Ile(;)Leu90Pro	1
	Leu90Pro(;)Leu90Pro	1
	Leu90Pro(;)Val153Ile	1
	Arg184Gln(;)358_360delGAG	1

3.2.2. Другие гены, ассоциированные с двусторонней сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени.

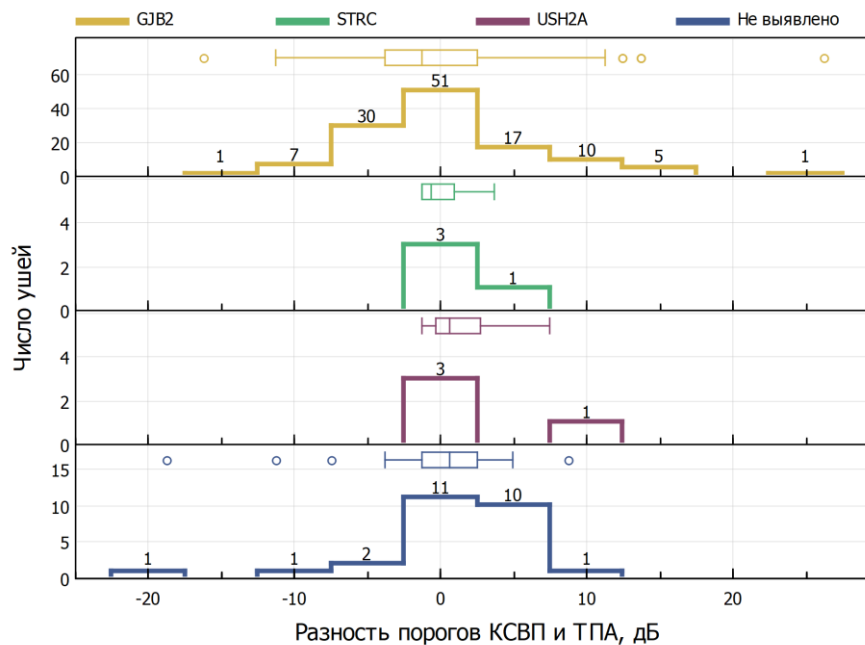
Мутации в гене *GJB2* не обнаружены у 86 пациентов. Полностью отсутствовали патогенные варианты у 80 пациентов, у 6 пациентов патогенные варианты определялись только в одном аллеле. По результатам исследования таргетной МПС-панели «Наследственная тугоухость» патологический генотип подтвержден у 38 пациентов, не выявлено патогенных и вероятно патогенных аллелей у 48 пациентов. Патогенные варианты у 30 пациентов выявлены в гене *STRC*, кодирующем белок стереоцилин, 8 пациентов имели патологический генотип в гене *USH2A*, кодирующем белок ашерин. Таким образом, в обследованной группе *GJB2*-негативных пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени наследственная этиология подтверждена при помощи таргетной МПС-панели в 44% случаев, из них 35% обусловлены мутациями в гене *STRC*, 9% — в гене *USH2A*.

В результате двухэтапного молекулярно-генетического исследования установлено, что частота выявления патологического генотипа у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени составляет 81% во всей когорте (203/251). 66% (165/251) случаев обусловлены мутациями в гене *GJB2*, в 12% (30/251) причиной тугоухости являются мутации в гене *STRC*, в 3% (8/251) — в гене *USH2A*. Наследственный характер не удалось подтвердить только в 19% случаев.

3.3. Клинико-аудиологические проявления у пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени при различных генотипах

В данном разделе представлены особенности фенотипа (клинико-аудиологических проявлений наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухости) в зависимости от генотипа. Предлагаемый анализ имеет целью выявить прогностические особенности, которые позволят по характеру аудиограммы предположить вероятность наличия тех или иных патогенных мутаций в определенных генах для оптимизации последующего медико-генетического поиска.

В связи с ранним возрастом выявления тугоухости у части пациентов при включении в исследование были доступны только результаты регистрации КСВП на широкополосный акустический щелчок. Для максимально полной интерпретации клинических данных была проведена оценка правомерности совместного анализа результатов ТПА и КСВП. Медиана распределения разности средних порогов слышимости ТПА и порогов визуальной детекции V пика КСВП в каждом ухе у пациентов, имеющих результаты двух ближайших по времени исследований во всех группах генотипов не превышает -1,25 дБ, наибольший межквартильный интервал отмечен в группе *GJB2* в пределах -3,75–2,5 дБ, статистически значимых отличий между группами выявлено не было (критерий Краскела-Уоллиса $t=2,5$ при $p=0,475$) (рисунок 10).



Группа	N (ушей)	Min	Q ₂₅	Me	Q ₇₅	Max
<i>GJB2</i>	122	-16.25	-3.75	-1.25	2.5	26.25
<i>STRC</i>	4	-1.25	-1.25	-0.625	0.9375	3.75
<i>USH2A</i>	4	-1.25	-0.3125	0.625	2.8125	7.5
Не выявлено	26	-18.75	-1.25	0.625	2.5	8.75

Рисунок 10. Распределение разности порогов КСВП и ТПА для разных генетических форм.

Таким образом, для определения клинико-аудиологических особенностей нарушений слуха у пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени правомерно использовать совместный анализ результатов КСВП и ТПА. Далее при их интерпретации будет использовано обобщенное понятие «порог», соответствующее среднему порогу слышимости ТПА либо порогу визуальной детекции V пика КСВП на широкополосную стимуляцию (акустические щелчки).

3.3.1. Генотип-фенотипические особенности патогенных вариантов гена *GJB2* (коннексин 26)

С целью выявления клинико-аудиологических особенностей, характерных для разных генотипов и типов мутаций в гене *GJB2*, был проведен подробный анализ данных аудиологического обследования в группах ИМ_2 (n=87), ИМ_1 (n=49), ИМ_0 (n=29) и их подгруппах.

Тяжесть нарушения слуха

Распределение порогов при первом исследовании в группах пациентов с различным *GJB2*-генотипом представлено на рисунке 11.

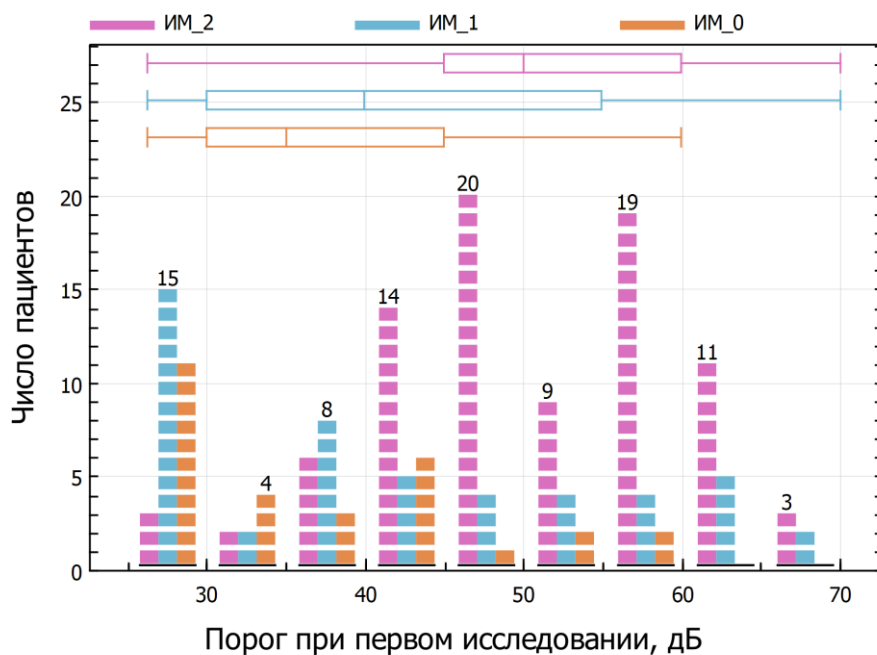


Рисунок 11. Распределение порогов в группах пациентов с различным *GJB2*-генотипом при первом исследовании.

Группа ИМ_2 при наличии двух инактивирующих мутаций показала более высокие пороги слышимости, чем в группах ИМ_1, где присутствует одна неинактивирующая мутация и в группе ИМ_0 при наличии двух неинактивирующих мутаций (группа ИМ_2: Ме — 50 дБ, Q_{25} - Q_{75} — 45–60 дБ; группа ИМ_1: Ме — 40 дБ, Q_{25} - Q_{75} — 30–55 дБ; ИМ_0: Ме — 35 дБ, Q_{25} - Q_{75} — 30–45 дБ). Различия статистически значимы при $p < 0,001$ (критерий Краскела-Уоллиса $t=30,99$).

При более подробном анализе распределения порогов слышимости при первом исследовании статистически значимые отличия выявлены только для подгрупп ИМ_1 ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса $t=15,88$) (таблица 11). При этом более высокие пороги обнаружены в подгруппах ИМ_1–Leu90Pro и ИМ_1–другие.

В остальных подгруппах статистически значимых отличий не выявлено (ИМ_2–35delGx2, ИМ_2–другие: $p=0,655$, критерий Краскела-Уоллиса $t=0,2$; подгруппы ИМ_0: $p=0,271$, критерий Краскела-Уоллиса $t=2,61$).

Таблица 11

Распределение порогов слышимости при первом исследовании у пациентов с различным патологическим генотипом в гене *GJB2*

Группа/подгруппы	n	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Min–Max
ИМ_2	87	50	45-60	26,25-70
ИМ_2–35delG x2	61	50	45-60	26,25-70
ИМ_2–другие	26	50	47-59	26,25-70
ИМ_1	49	40	30-55	26,25-70
ИМ_1–Met34Thr	19	37,5	30-51,25	26,25-65
ИМ_1–Val37Ile	10	36,25	29-40	26,25-43,75
ИМ_1–Leu90Pro	11	45	35-50	26,25-60
ИМ_1–другие	9	62,5	55-65	41,25-70
ИМ_0	29	35	30-45	26,25-60
ИМ_0–Met34Thr x2	12	31,25	30-40	26,25-55
ИМ_0–Val37Ile;Met34Thr	8	42,5	32-45	26,25-50
ИМ_0–другие	9	40	30-55	28,75-60

Распределение пациентов по степени нарушения слуха, установленной при первичном аудиологическом обследовании, в разных группах генотипов гена *GJB2* представлено в таблице 12 и на рисунке 12.

Таблица 12

Распределение пациентов по степени нарушения слуха в зависимости от типа мутаций в гене *GJB2*

Группа/подгруппа	I степень	II степень	III степень	Всего
ИМ_2	11	43	33	87
ИМ_2–35delG x2	8	28	25	61
ИМ_2–другие	3	15	8	26
ИМ_1	25	13	11	49
ИМ_1–Met34Thr	11	5	3	19
ИМ_1–Val37Ile	9	1	0	10
ИМ_1–Leu90Pro	5	4	2	11
ИМ_1–другие	0	3	6	9
ИМ_0	18	9	2	29
ИМ_0–Met34Thr x2	9	3	0	12
ИМ_0–Val37Ile;Met34Thr	4	4	0	8
ИМ_0–другие	5	2	2	9
Всего	54	65	46	165

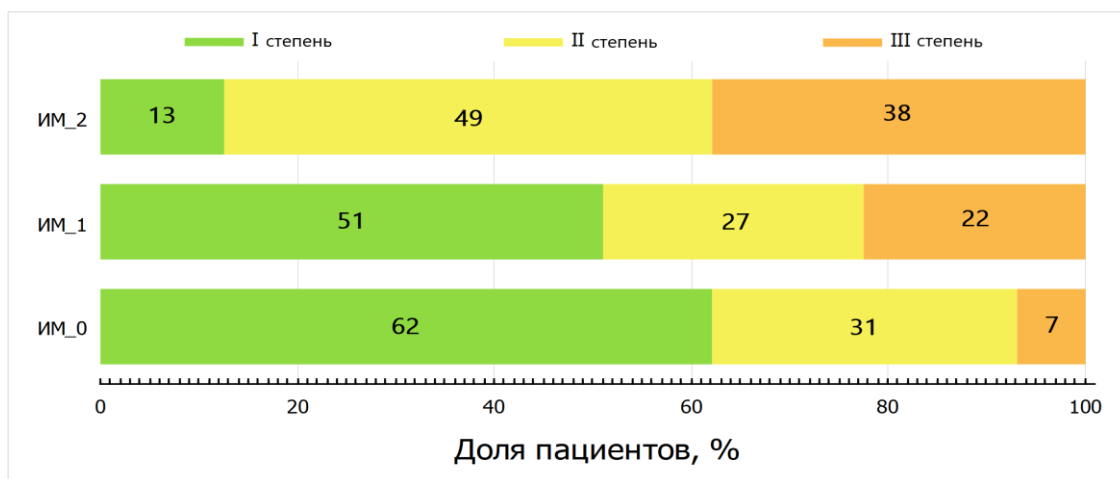


Рисунок 12. Доля пациентов с различной степенью тугоухости в группах *GJB2*-генотипов ИМ_2, ИМ_1, ИМ_0.

В группе ИМ_2 тугоухость I степени выявлена только у 13% пациентов, тугоухость II степени — в 49% случаев, тугоухость III степени — в 38% случаев. В группе ИМ_1 тугоухость I степени выявлена у 51% пациентов, тугоухость II степени — у 27%, тугоухость III степени — у 22%. В группе ИМ_0 тугоухость I степени выявлена у 62% пациентов, тугоухость II степени — у 31%, тугоухость III степени — у 7% пациентов. Различия статистически значимы при попарном сравнении групп ИМ_2 – ИМ_1 ($p < 0,00001$, критерий Краскела-Уоллиса $t=14,3$) и ИМ_2 – ИМ_0 ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса $t=24,92$). Различия между группами ИМ_1 и ИМ_0 — статистически не значимы при $p=0,185$ (критерий Краскела-Уоллиса $t=1,75$).

Таким образом, выявлено статистически значимое увеличение доли легких нарушений слуха у пациентов с наличием в генотипе хотя бы одной неинактивирующей мутации.

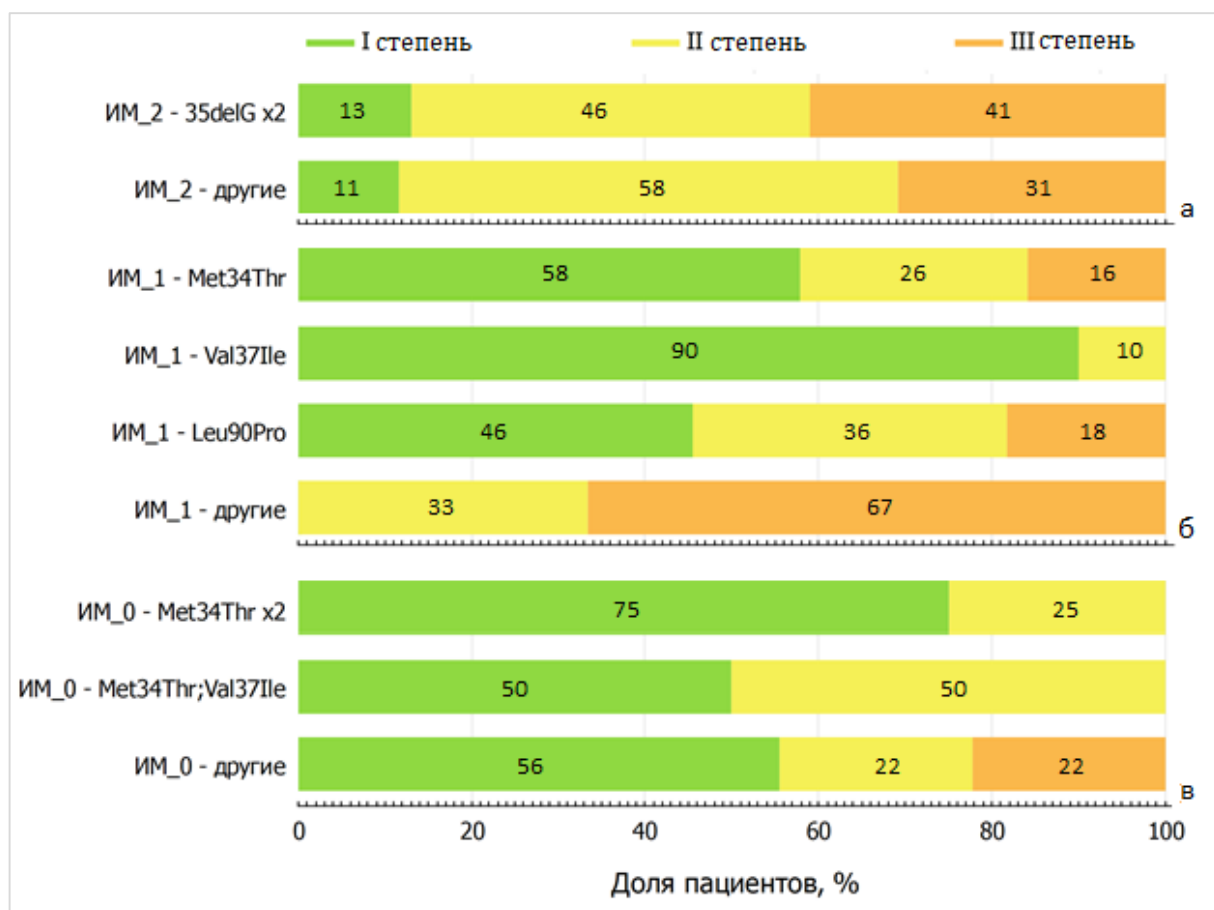


Рисунок 13. Распределение пациентов по степени нарушения слуха в зависимости от типа мутаций в гене *GJB2* в подгруппах ИМ_2 (а), ИМ_1(б), ИМ_0 (в).

Более подробный анализ по подгруппам генотипов показал следующее распределение по степеням (рисунок 13, Приложение 1). В подгруппе ИМ_2–35delGx2 тугоухость I степени выявлена у 13% пациентов, тугоухость II степени — у 46%, тугоухость III степени — у 41%. В подгруппе ИМ_1–другие тугоухость I степени выявлена у 11% пациентов, тугоухость II степени — у 58%, тугоухость III степени — у 31%. Различия статистически не значимы при $p=0,520$ (критерий Краскела-Уоллиса, $t=0,4148$).

В подгруппе ИМ_1–Met34Thr I степень тугоухости выявлена у 58% пациентов, тугоухость II степени — у 26%, тугоухость III степени — у 16%. В подгруппе ИМ_1–Val37Ile I степень тугоухости выявлена у 90% пациентов, тугоухость II степени — у 10%. Случаев тугоухости III степени не выявлено. В подгруппе ИМ_1–Leu90Pro тугоухость I степени выявлена у 46% пациентов, тугоухость II степени — у 36%. Тугоухость III степени диагностирована у 18%.

В подгруппе ИМ_1–другие тугоухость I степени не выявлена, тугоухость II степени выявлена у 33%. III степень СНТ диагностирована у 67% пациентов. Различия статистически значимы при $p < 0,001$ (критерий Краскела-Уолиса, $t=18,3192$).

В подгруппе ИМ_0–M34Tx2 тугоухость I степени выявлена у 75% пациентов, тугоухость II степени у 25%, тугоухость III степени не выявлена. В подгруппе ИМ_0–M34T;V37Ile тугоухость I степени выявлена у 50% пациентов, тугоухость II степени — у 50%. СНТ III степени при данном генотипе также не выявлена. В подгруппе ИМ_0–другие тугоухость I степени выявлена у 56% пациентов, тугоухость II степени — у 22%, а III степень тугоухости установлена у 22% пациентов. Различия статистически значимы при $p < 0,001$ (критерий Краскела-Уолиса, $t=1,7607$).

При анализе тяжести нарушения слуха у пациентов с частыми мутациями (аллельная частота более 1%) установлены следующие особенности (таблица 13).

Таблица 13

Распределение пациентов с частыми патогенными вариантами гена *GJB2* по степени нарушения слуха

Вариант мутации/ степень	I	II	III	Всего
35delG	32	48	40	120
-23+1G>A	4	12	5	21
313_326del14	2	4	3	9
235delC	1	3	3	7
Met34Thr	26	13	4	43
Val37Ile	15	5	0	20
Leu90Pro	7	5	2	14
358_360delGAG	0	3	4	7

При инактивирующих мутациях с.35delG, с.313_326del14, с.235delC характерно незначительно большее число случаев тугоухости II и III степени. При наличии в генотипе инактивирующей мутации -23+1G>A в исследуемой группе наблюдалось заметно большее число пациентов с тугоухостью II степени.

При наличии неинактивирующих мутаций p.Met34Thr, p.Val37Ile, p.Leu90Pro преимущественно наблюдались случаи тугоухости I и II степени. В случаях тугоухости III степени у 5 пациентов с мутациями p.Met34Thr и p.Leu90Pro во

втором аллеле была обнаружена инактивирующая мутация, у одного пациента с мутацией p.Met34Thr во втором аллеле обнаружена неинактивирующая мутация c.358_360delGAG. Среди пациентов с неинактивирующей мутацией p.Val37Ile не выявлено ни одного случая тугоухости III степени.

При наличии неинактивирующей мутации c.358_360delGAG (7 пациентов) не было выявлено ни одного случая тугоухости I степени. При этом у обоих пациентов с тугоухостью III степени, выявленных в группе ИМ_0 (2/29 пациентов), была обнаружена данная мутация в одном из аллелей, то есть можно предположить, что для данной мутации характерно более тяжелое нарушение слуховой функции.

Симметричность нарушения слуха

Медиана распределения междушной разницы во всех группах генотипов составляет 5 дБ (рисунок 14, таблица 14). В 90% (149/165) случаев междушная разница не превышает 15 дБ во всех группах генотипов, что соответствует критерию симметричности. Различия между группами статистически не значимы ($p=0,777$, критерий Краскела-Уоллиса, $t=0,5057$).

Межушная разница от 16 до 30 дБ наблюдалась у 14 (9%) пациентов. Из них 8 пациентов из группы ИМ_2, 4 пациента — из группы ИМ_1 и 2 пациента — из группы ИМ_0.

Межушная разница более 30 дБ наблюдалась у 2 (1%) пациентов. При этом значительной междушной разницы не наблюдалось ни у одного пациента с двумя неинактивирующими мутациями. Генотипы пациентов с клинически значимой междушной разницей представлены в таблице 15.

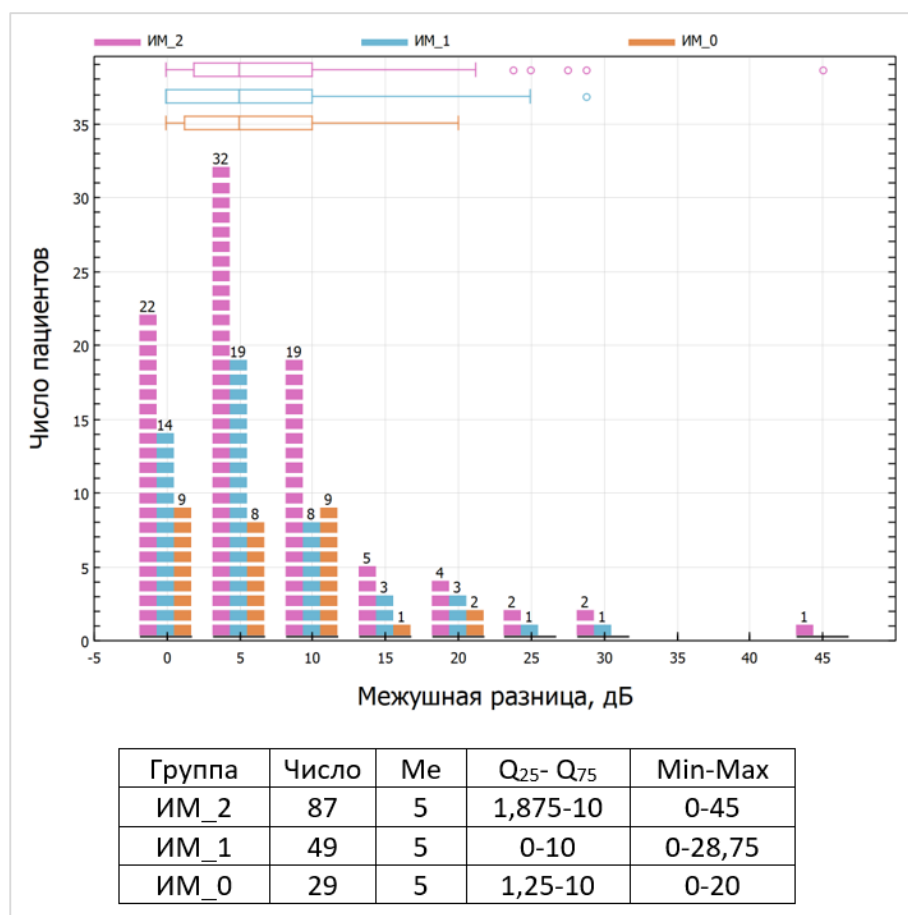


Рисунок 14. Распределение разницы порогов между ушами в группах генотипов.

Таблица 14

Распределение пациентов с патологическим генотипом гена *GJB2* по типу мутаций и межушной разнице

Группа (подгруппа) / Межушная разница	0–15 дБ	16–30 дБ	>30 дБ	Всего
ИМ_2	78	8	1	87
ИМ_2–35delG x2	54	7		61
ИМ_2–другие	24	1	1	26
ИМ_1	44	4	1	49
ИМ_1–Met34Thr	16	3		19
ИМ_1–Leu90Pro	11			11
ИМ_1–Val37Ile	9	1		10
ИМ_1–другие	8		1	9
ИМ_0	26	3		29
ИМ_0–Met34Thr x2	12			12
ИМ_0–Met34Thr; Val37Ile	8			8
ИМ_0–другие	7	2		9
Всего	149	14	2	165

Генотипы пациентов с клинически значимой междушной разницей

16–30 дБ	>30 дБ
35delG(;)35delG (7 пациентов)	35delG(;)313_326del14
35delG(;)-23+1G>A	35delG(;)Glu120del
35delG(;)Met34Thr (3 пациента)	
35delG(;)Val37Ile	
Val37Ile(;)Val37Ile	
Met34T(;)Arg127His;Gly160Ser	

Таким образом, для *GJB2*-ассоциированной тугоухости характерно симметричное нарушение слуха с одинаковой степенью потери слуха на оба уха или междушной асимметрией не более 15 дБ. Более значимая междушная разница наблюдается в единичных случаях при компаунд-гетерозиготном генотипе, то есть наличие в генотипе двух разных патогенных вариантов, одна из которых инактивирующая.

Профили аудиограмм

Профиль аудиограмм по лучше слышащему уху был проанализирован у 156 пациентов, которым проводилось данное исследование. В силу раннего возраста у 9 пациентов результаты ТПА отсутствуют. Данные приведены по последней по времени исследования аудиограмме.

На рисунках 15–17 тонкими линиями представлены все аудиограммы пациентов разных подгрупп с I, II и III степенью тугоухости в лучше слышащем ухе. Жирная линия соединяет средние значения порогов слышимости на каждой частоте, выделенная цветом область включает межквартильный интервал. Преимущественно наблюдаются усредненные аудиограммы горизонтального и пологонисходящего профиля.

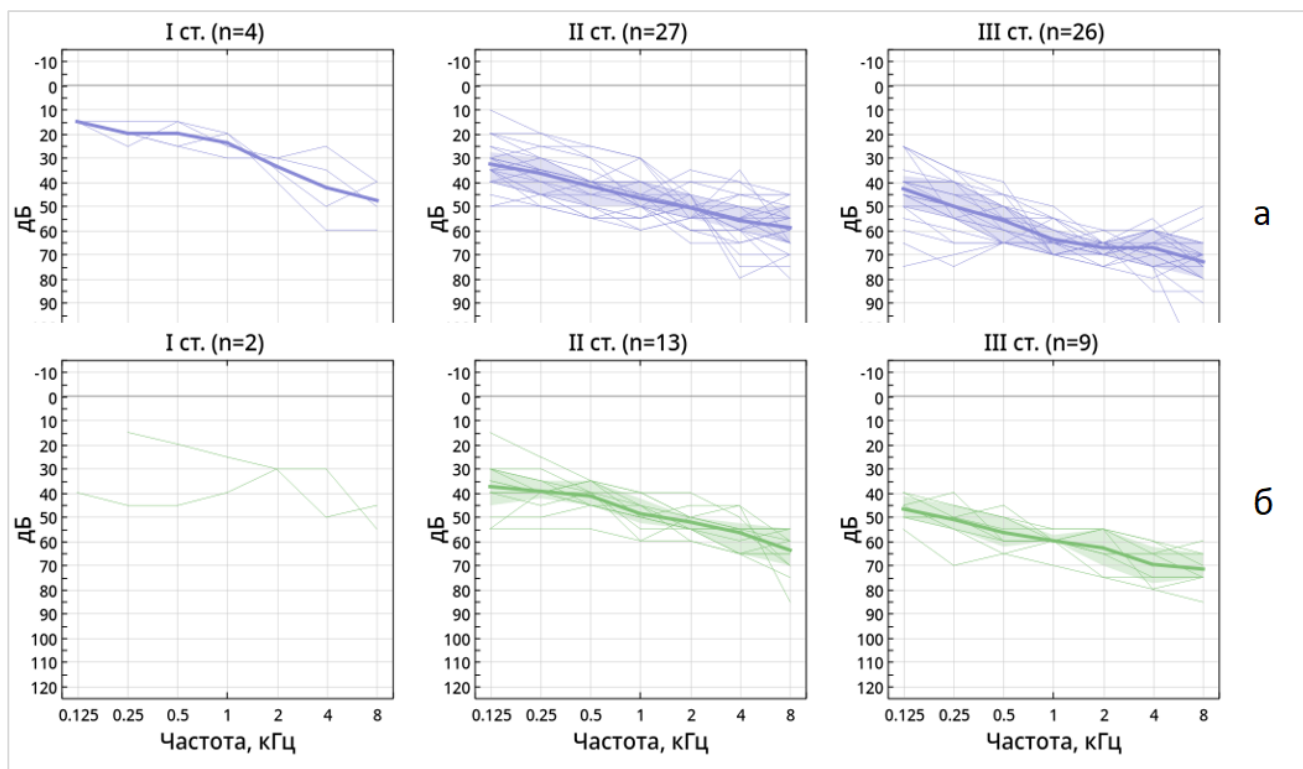


Рисунок 15. Аудиограммы в группе ИМ_2 (а — подгруппа ИМ_2–35delG x2, б — подгруппа ИМ_2–другие).

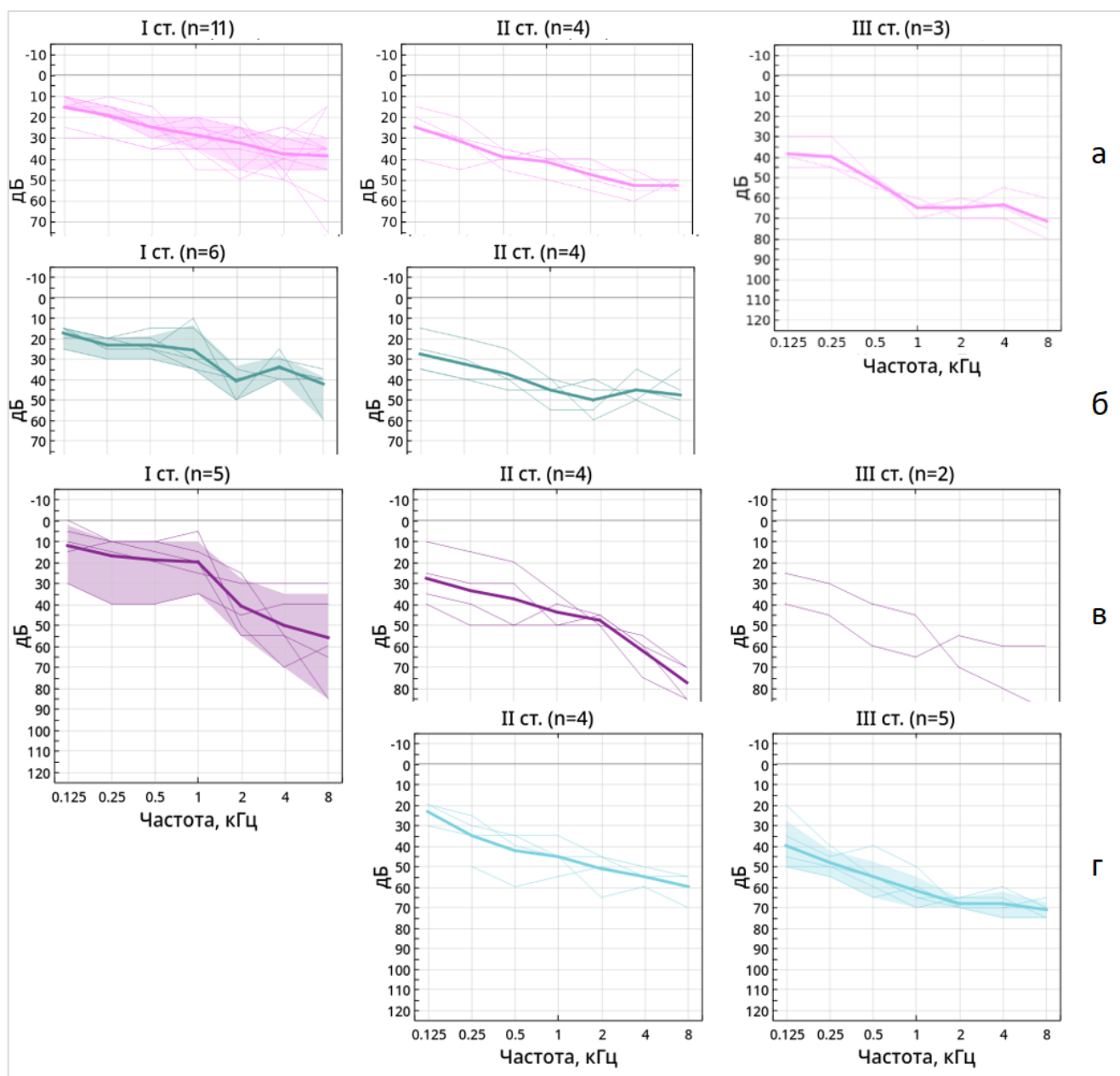


Рисунок 16. Аудиограммы в группе ИМ₁ (а — подгруппа ИМ₁–Met34Thr, б — подгруппа ИМ₁–Val37Ile, в — подгруппа ИМ₁–Leu90Pro, г — подгруппа ИМ₁–другие).

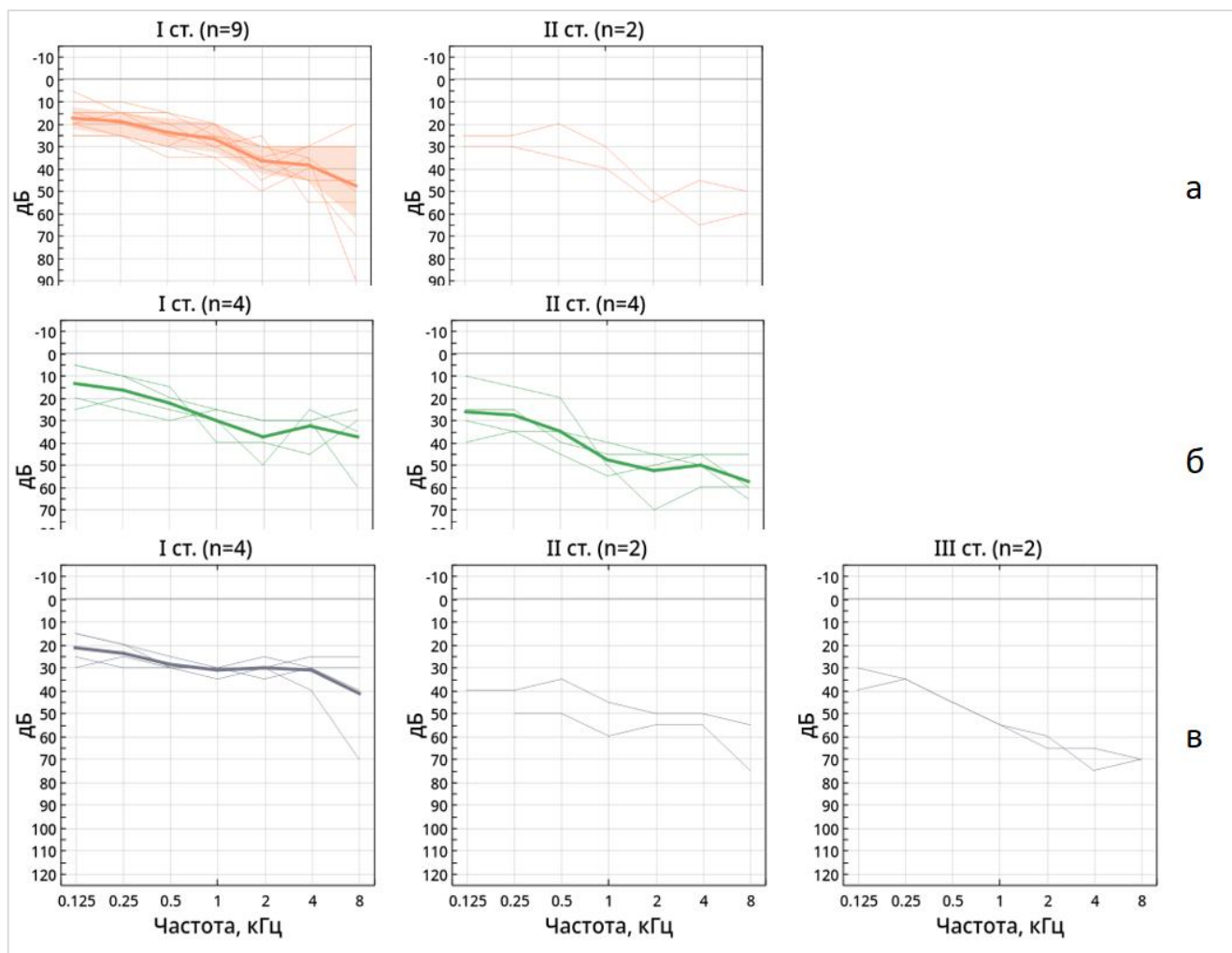


Рисунок 17. Аудиограммы в группе ИМ_0 (а — подгруппа ИМ_0–Met34Thr x2, б – подгруппа ИМ_0–Val37Ile;Met34Thr, в — подгруппа ИМ_0–другие).

Учитывая отмеченную тенденцию к горизонтальному и пологонисходящему профилю усредненных аудиограмм, была проанализирована частота встречаемости разных профилей аудиограмм в каждой группе и подгруппе генотипов (рисунок 18, таблица 16).

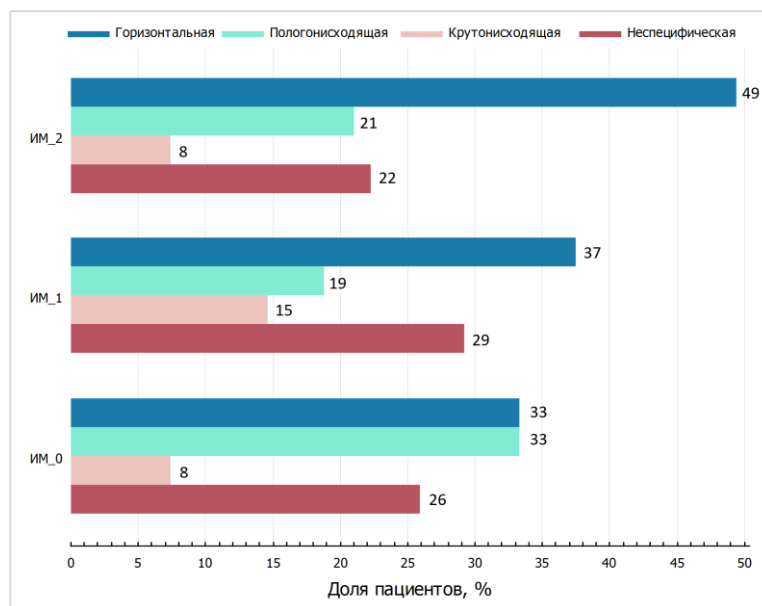


Рисунок 18. Доля пациентов с различным профилем аудиограммы в группах генотипов гена *GJB2*.

Таблица 16

Распределение числа пациентов с патологическим генотипом гена *GJB2* по типу мутаций и профилю аудиограммы

Группы и подгруппы генотипов / Профиль	Горизонтальный	Пологонисходящий	Крутонисходящий	Неспецифический	Всего
ИМ_2	40	17	6	18	81
ИМ_2–35delG x2	28	11	5	13	57
ИМ_2–другие	12	6	1	5	24
ИМ_1	18	9	7	14	48
ИМ_1–Met34Thr	6	5	1	6	18
ИМ_1–Val37Ile	4	0	1	5	10
ИМ_1–Leu90Pro	4	2	4	1	11
ИМ_1–другие	4	2	1	2	9
ИМ_0	9	9	2	7	27
ИМ_0–Met34Thr x2	2	4	1	4	11
ИМ_0–Val37Ile;Met34Thr	3	2	1	2	8
ИМ_0–другие	4	3	0	1	8
Всего	67	35	15	39	156

Горизонтальный профиль аудиограммы наблюдался в 49% случаев у пациентов из группы ИМ_2, в 37% случаев у пациентов из группы ИМ_1 и в 33% случаев у пациентов из группы ИМ_0. При детальной оценке было установлено, что в обеих подгруппах ИМ_2 доля пациентов с данным профилем сопоставима: 49% в подгруппе ИМ_2–35delG x2 и 50% в подгруппе ИМ_2–другие.

В группе ИМ_1 наименьшая доля пациентов с данным профилем выявлена в подгруппе ИМ_1–Met34Thr (33%, 6/18 пациентов), наибольшая – в подгруппе ИМ_1–другие (44%, 4/9 пациентов). Наибольшие отличия между подгруппами выявлены в группе ИМ_0: 18% (2/11 пациентов) в подгруппе ИМ_0–Met34Thr x2, 38% (4/11 пациентов) в подгруппе ИМ_0–Val37Ile;Met34Thr, 50% (4/8 пациентов) в подгруппе ИМ_0–другие.

Пологонисходящий профиль аудиограммы наблюдался в 21% случаев у пациентов из группы ИМ_2, в 19% случаев у пациентов из группы ИМ_1 и в 33% случаев у пациентов из группы ИМ_0. Наиболее часто данный профиль встречался в подгруппах ИМ_0–Met34Thr x2 (36%, 4/11 пациентов) и ИМ_0–другие (38%, 3/9 пациентов). В остальных подгруппах его частота составила 18–28%.

Крутонисходящий профиль аудиограммы выявлен в 8% случаев у пациентов из группы ИМ_2, в 15% случаев у пациентов из группы ИМ_1 и в 8% случаев у пациентов из группы ИМ_0. Данный профиль чаще всего наблюдался в подгруппе ИМ_1–Leu90Pro (36%, 4/11 пациентов). В остальных подгруппах частота выявления данного профиля находилась на уровне 6–11%.

Неспецифический профиль аудиограммы наблюдался в 22% случаев у пациентов из группы ИМ_2, в 29% случаев у пациентов из группы ИМ_1 и в 26% случаев у пациентов из группы ИМ_0. С наибольшей частотой данный профиль выявлен в подгруппах ИМ_1–Val37Ile (50%, 5/10 пациентов), ИМ_0–Met34Thr x2 (36%, 4/11 пациентов) и ИМ_1–Met34Thr (33%, 6/18 пациентов), с наименьшей — в подгруппах ИМ_1–Leu90Pro (9%, 1/11 пациентов) и ИМ_0–другие (13%, 1/8 пациентов). В остальных подгруппах доля пациентов с неспецифическим профилем аудиограммы составила 21–25%. В исследуемой группе не было выявлено аудиограмм с U-образным и восходящим профилем.

Таким образом, для пациентов с патологическим генотипом в гене *GJB2* с любым типом мутаций характерен горизонтальный и пологонисходящий профиль аудиометрической кривой (суммарно 66% во всей исследуемой выборке). Клинически это характеризуется лучшей разборчивостью речи и является более благоприятным вариантом при подборе и настройке слуховых аппаратов.

Случаев аудиограмм с крутонисходящим и неспецифическим профилем выявлено значительно меньше, при этом крутонисходящий профиль с наибольшей частотой встречался у пациентов с генотипом ИМ_1–Leu90Pro, неспецифический профиль — у пациентов с генотипом ИМ_1–Val37Ile.

Динамика нарушения слуха

Среди 165 пациентов с патологическим генотипом гена *GJB2* только у 4 (2%) пациентов выявлено повышение порогов более 15 дБ, при этом все они имели патологический генотип ИМ_2 с двумя инактивирующими мутациями: 3 пациента — гомозиготы по мутации с.35delG, один пациент — с генотипом 35delG(;)–23+1G>A. В группах ИМ_1 и ИМ_0 случаев прогрессирования не было выявлено (таблица 17).

Таблица 17

Распределение числа пациентов с патологическим генотипом гена *GJB2* по типу мутаций и разности порогов последнего и первого исследования

Группы и подгруппы генотипов / Разность	< 0 дБ	0–15 дБ	>15 дБ	Всего
ИМ_2	16	67	4	87
ИМ_2–35delG x2	13	45	3	61
ИМ_2–другие	3	22	1	26
ИМ_1	18	31	-	49
ИМ_1–Met34Thr	6	13	-	19
ИМ_1–Val37Ile	2	8	-	10
ИМ_1–Leu90Pro	2	9	-	11
ИМ_1–другие	8	1	-	9
ИМ_0	13	16	-	29
ИМ_0–Met34Thr x2	3	9	-	12
ИМ_0–Val37Ile;Met34Thr	4	4	-	8
ИМ_0–другие	6	3	-	9
Всего	47	114	4	165

Среди 114 пациентов (69%) разность порогов последнего и первого исследования находилась в пределах 0–5 дБ. Отрицательная разность порогов последнего и первого исследования отмечена у 47 пациентов (29%). В большинстве случаев она не превышала 5 дБ, что соответствует погрешности измерения при

ТПА. Таким образом, во всей группе клинически значимых изменений порогов не выявлено у 98% пациентов.

При оценке зависимости выраженности изменений порогов от срока наблюдения во всех подгруппах генотипов не выявлено статистически значимых различий (коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,05$; рисунок 19).

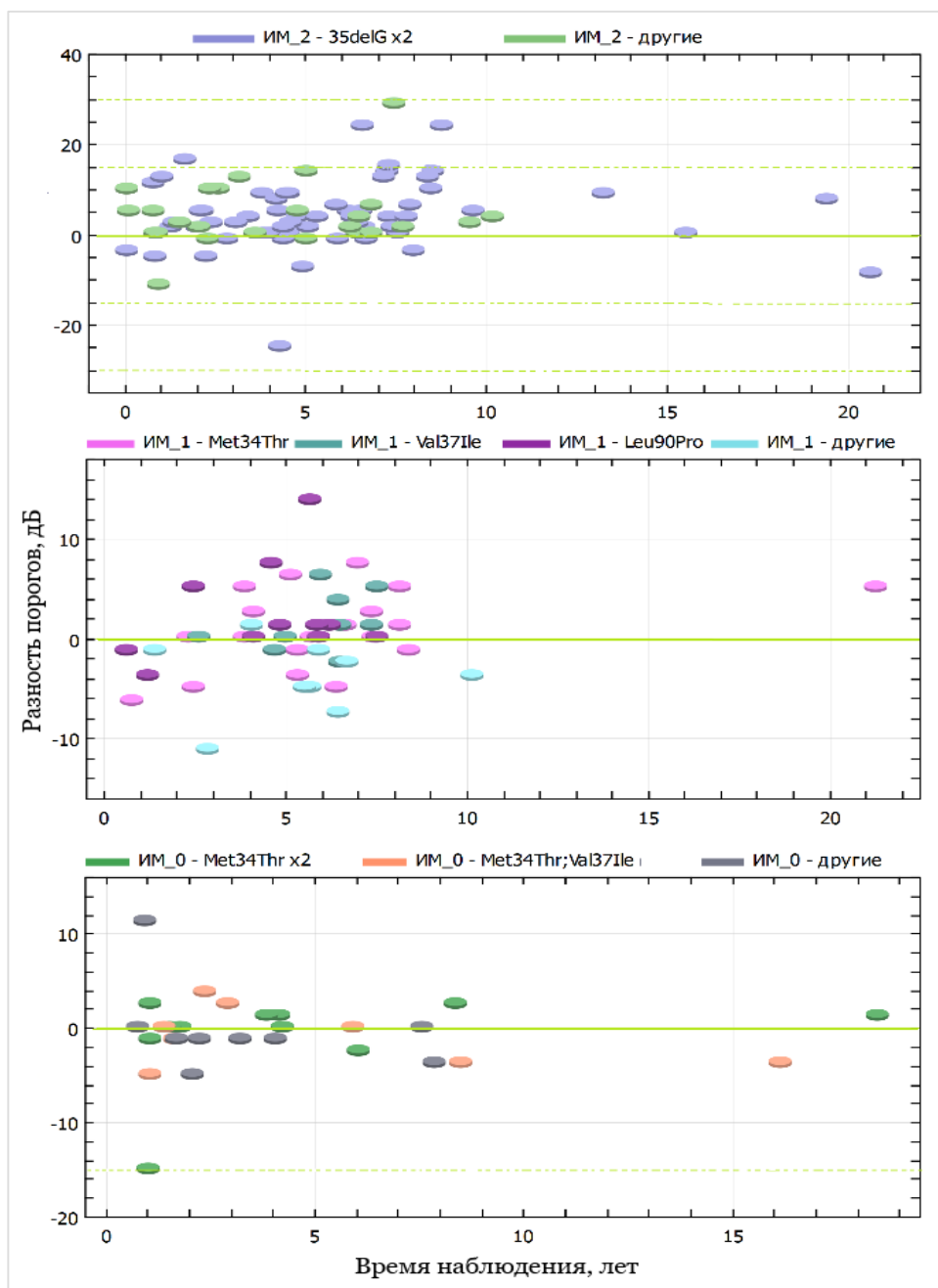


Рисунок 19. Распределение пациентов в группах генотипов гена *GJB2* в зависимости от разности порогов последнего и первого аудиологического исследования и длительности периода наблюдения.

Медиана распределения пациентов по длительности срока наблюдения составила 5 лет (диапазон 4 месяца – 21 год, межквартильный интервал 2 года 4 месяца – 6 лет 10 месяцев). 7 пациентов имели срок наблюдения более 10 лет, среди них не было выявлено случаев прогрессирования тугоухости.

3.3.2 Генотип-фенотипические особенности патогенных вариантов гена *STRC* (стереоцилин)

Патологический генотип в гене *STRC* выявлен у 30 пациентов. Мутации в гене стереоцилина являются второй после гена коннексина 26 причиной наследственной тугоухости в исследуемой группе.

Медиана распределения порогов слышимости, полученных при первичном аудиологическом исследовании, в группе *STRC* составила 42,5 дБ, межквартильный интервал 37,5–45 дБ, размах 27,5–53,75 дБ. У 12 пациентов (40%) установлена тугоухость I степени, у 18 пациентов (60%) — II степени.

Медиана распределения междушной разницы в данной группе составляет 2,5 дБ, межквартильный интервал 1,25–5 дБ, размах 0–11 дБ. Во всех случаях междушная разница не превышает 15 дБ, что соответствует критерию симметричности нарушения слуха.

Профиль аудиограмм по лучше слышащему уху был проанализирован у 26 пациентов, которым проводилось данное исследование (у 4 пациентов в силу раннего возраста результаты ТПА не получены).

Профиль усредненных аудиограмм пациентов с *STRC*-ассоциированной тугоухостью соответствует горизонтальному типу как при I, так и II степени тугоухости (рисунок 20). Аудиограммы горизонтального профиля выявлены у 38% пациентов, 12% пациентов имели пологонисходящие аудиограммы. У 46% пациентов аудиограммы не соответствовали критериям какого-либо профиля (неспецифический профиль). Крутонисходящий профиль аудиограммы выявлен только у 1 из 26 пациентов. В исследуемой группе не было выявлено аудиограмм с U-образным и восходящим профилем (таблица 18).

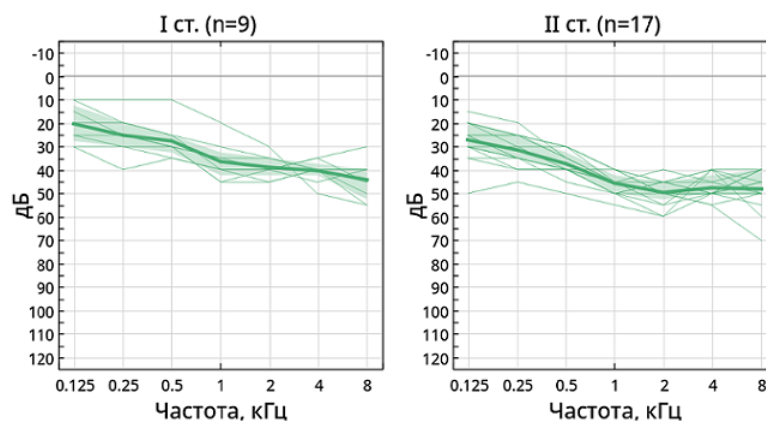


Рисунок 20. Усредненные аудиограммы пациентов с патологическим генотипом в гене стереоцилина (тонкими линиями представлены все аудиограммы пациентов с I и II степенью тугоухости в лучше слышащем ухе; жирная линия соединяет средние значения порогов слышимости на каждой частоте, выделенная цветом область включает межквартильный интервал).

Таблица 18

Распределение числа пациентов с патологическим генотипом гена *STRC* по профилю аудиограммы

Профили аудиограмм	Число пациентов	Доля, %
Горизонтальный	10	38
Пологонисходящий	3	12
Крутонисходящий	1	4
Неспецифический	12	46
Всего	26	100

Динамика порогов изучена у 27 пациентов, у трех пациентов в силу малого возраста мы располагали результатами только одного аудиологического исследования. Период наблюдения трех пациентов составил 14–17 лет без признаков прогрессирования. Большинство пациентов наблюдались в течение 3–5 лет, прогрессирование было выявлено только у двух пациентов. Снижение порогов слышимости не более 5 дБ установлено у 11 пациентов. Таким образом, отсутствие прогрессирования отмечено в 93% случаев (рисунок 21).

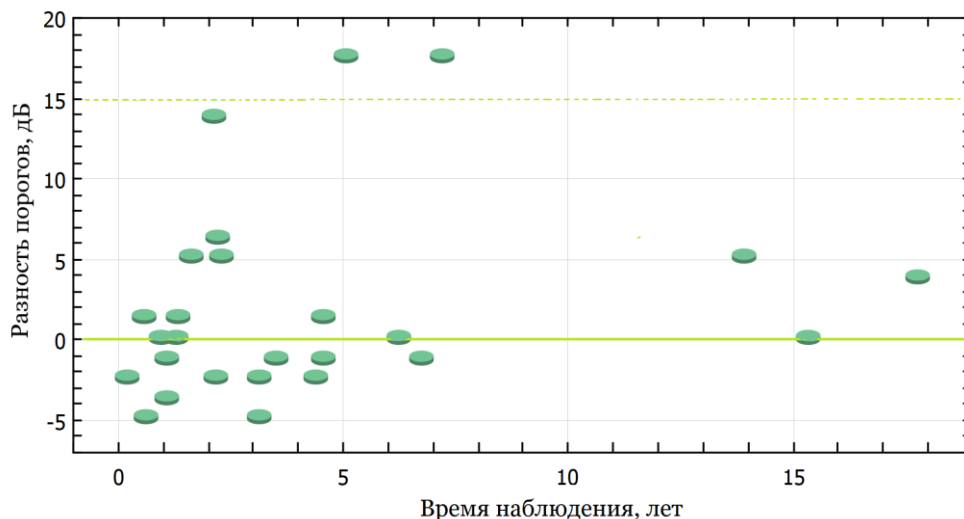


Рисунок 21. Распределение пациентов с патологическим генотипом в гене *STRC* в зависимости от разности порогов последнего и первого аудиологического исследования и длительности периода наблюдения.

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что для *STRC*-ассоциированной СНТ характерно симметричное нарушение слуха III степени с преимущественно неспецифическим и горизонтальным профилем аудиограммы и стабильном течении.

Подробные клинические данные и генотипы пациентов с мутациями в гене *STRC* представлены в Приложении 2.

В качестве клинических случаев приведены результаты обследования двух неродственных семей. Это первые *GJB2*-негативные семьи, для которых было проведено генетическое обследование с применением МПС-панели «Наследственная тугоухость» и подтверждением двух патогенных рецессивных мутаций в гене *STRC*.

Семья №1. В семье обследованы два ребенка 2009 и 2012 года рождения. Поводом для обращения к сурдологу была задержка речевого развития у обоих детей. Старшему ребенку аудиологический скрининг не проводился, при первичном аудиологическом обследовании в возрасте шести лет установлен диагноз двусторонней СНТ II степени. Из анамнеза известно, что младший ребенок не прошел в роддоме аудиологический скрининг, однако семья не обратилась к врачу-сурдологу-оториноларингологу своевременно. В результате

аудиологического обследования в возрасте 3-х лет была диагностирована двусторонняя СНТ II степени. При генетическом обследовании выявлены два генетических варианта, характеризующихся полной делецией гена *STRC*. У родителей подтверждено носительство данных патологических вариантов. Родословная и результаты аудиологического обследования представлены на рисунке 22.

В семье №2 обследованы четыре ребенка, у троих установлено нарушение слуха. Два средних ребенка, 2008 и 2009 годов рождения, были обследованы впервые в возрасте 8 и 7 лет, соответственно. В школе обратили внимание на то, что дети недослышат. Диагностирована двусторонняя СНТ II степени. У обоих детей подтверждено наличие патологического генотипа по гену *STRC*. У старшего ребенка, 2006 года рождения, пороги слышимости были в пределах нормы. Четвертый ребенок, родившийся в 2019 году, прошел аудиологический скрининг в роддоме, но с учетом положительного семейного анамнеза был обследован сурдологом в возрасте трех месяцев. Пороги визуальной детекции V пика КСВП составили 35дБ нПС с обеих сторон, что соответствует тугоухости I степени. У младшего ребенка также подтверждено наличие патологического генотипа по гену *STRC*. При аудиологическом обследовании родителей у отца детей установлена двусторонняя СНТ I степени с крутонисходящим профилем аудиограммы. Он обратил внимание на снижение слуха только 4–5 лет назад, но ранее не обследовался. В результате генетического обследования у отца также выявлены две мутации в гене *STRC*. Родословная и результаты аудиологического обследования представлены на рисунке 23.

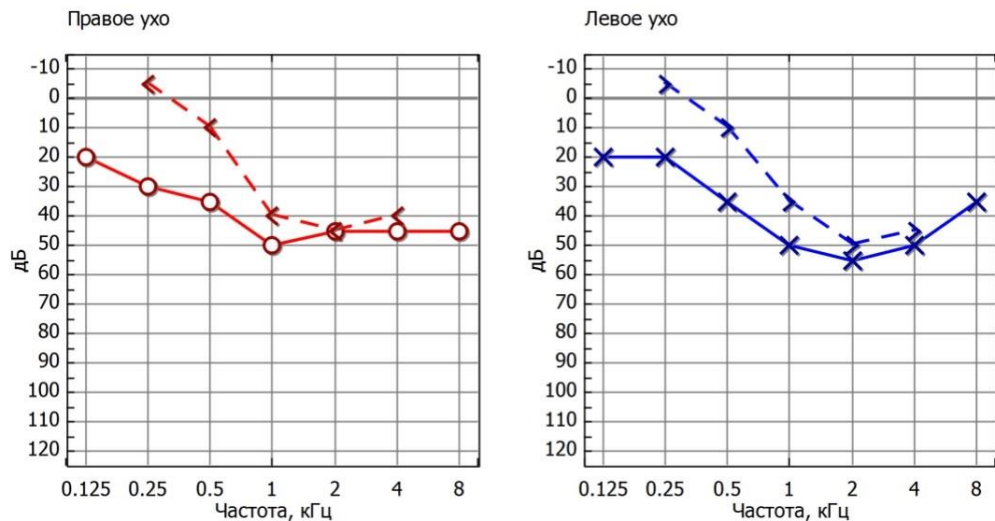
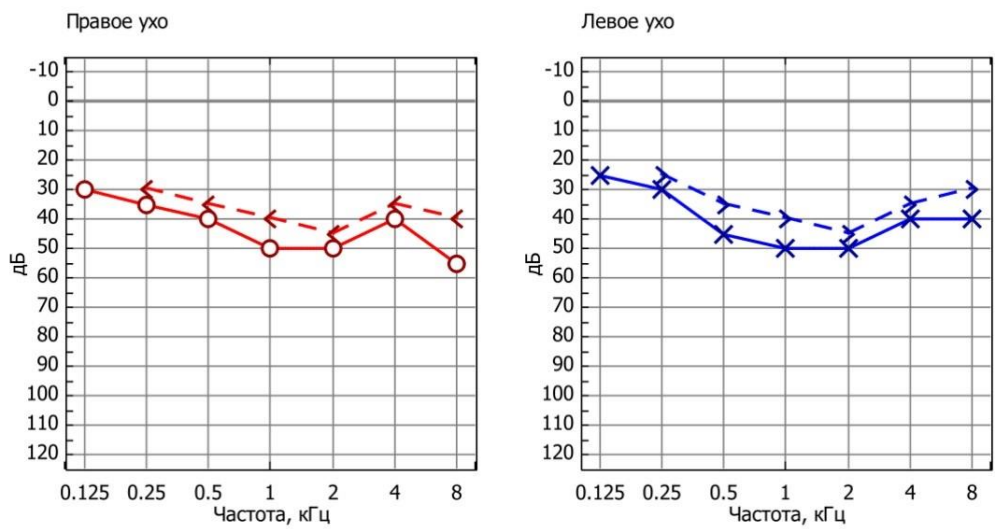
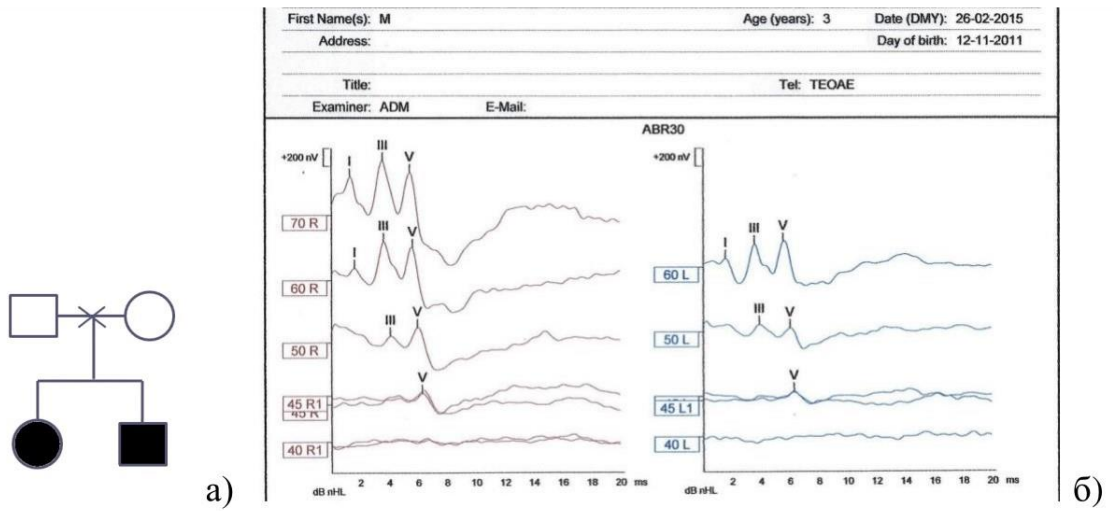


Рисунок 22. Результаты аудиологического обследования семьи №1.

а — родословная семьи; б — результаты регистрации КСВП в состоянии физиологического сна у младшего ребенка в возрасте 3 лет; в — аудиограмма младшего ребенка в 6 лет; г — аудиограмма старшего ребенка в 6 лет.

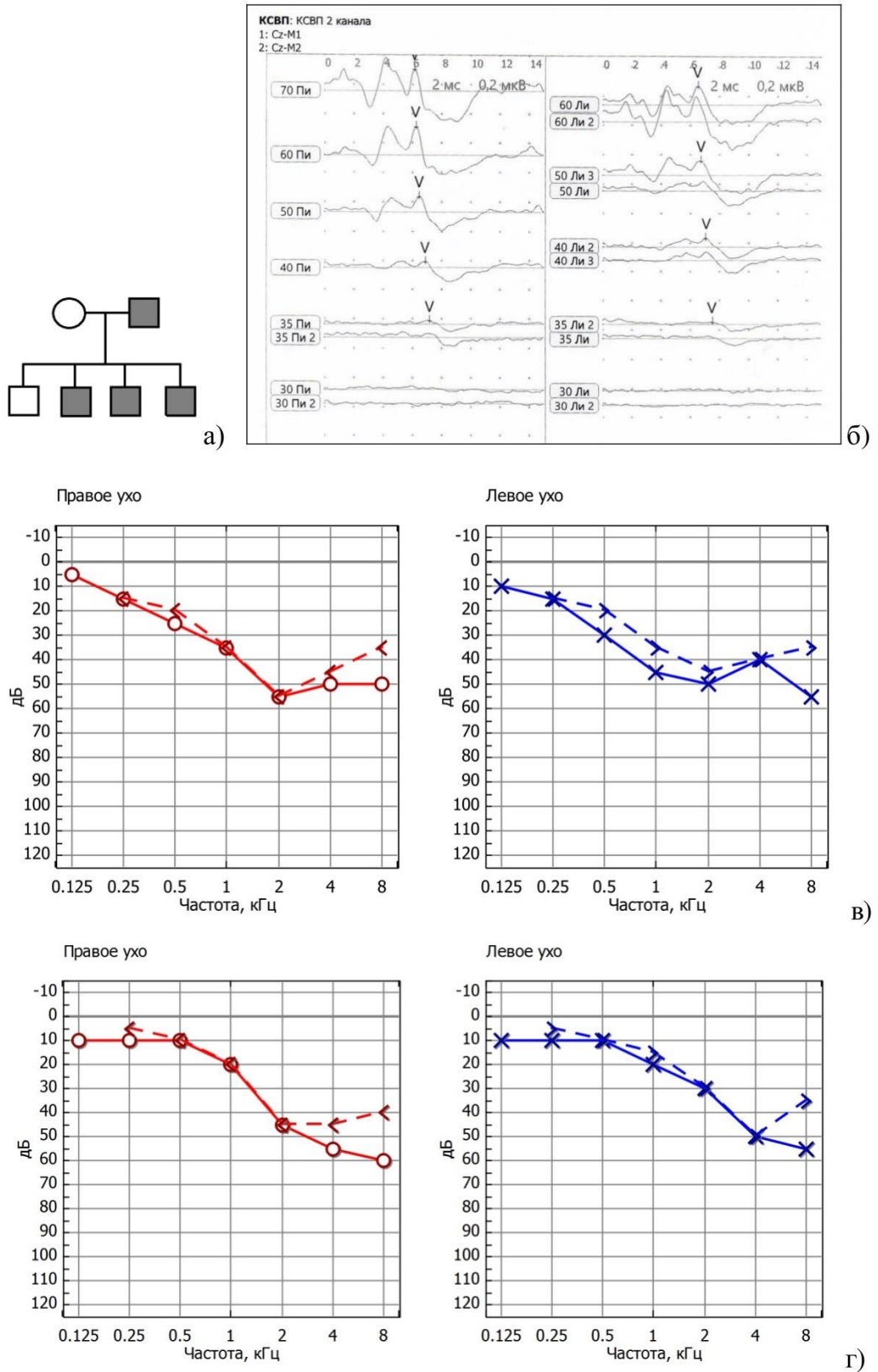


Рисунок 23. Результаты аудиологического обследования семьи №2.

а — родословная ядерной семьи; б — результаты регистрации КСВП младшего ребенка в возрасте 3 мес.; в — аудиограмма одного из средних детей в 9 лет; г — аудиограмма отца в 50 лет.

3.3.3 Генотип-фенотипические особенности патогенных вариантов гена *USH2A* (ашерин)

Патологический генотип в гене *USH2A*, в котором выявляют изменения при синдроме Ашера II типа, выявлен у 8 пациентов с двусторонней несиндромальной сенсоневральной тугоухостью.

Медиана распределения порогов слышимости, полученных при первичном аудиологическом исследовании, в группе *USH2A* составила 57,5 дБ, межквартильный интервал 55–60 дБ, размах 47,5–61,25 дБ. У 4 пациентов установлена тугоухость II степени, у 4 пациентов — III степени.

Медиана распределения разности порогов между ушами в данной группе составляет 5 дБ, межквартильный интервал 3,75–5 дБ, размах 0–5 дБ. Во всех случаях междуушная разница не превышает 15 дБ, что соответствует критерию симметричности.

Профиль аудиограмм по лучше слышащему уху был проанализирован у 4 пациентов, которым проводилось данное исследование (у 4-х пациентов в силу раннего возраста результаты ТПА не получены). У двух пациентов получены аудиограммы горизонтального профиля, у одного — пологонисходящего и ещё у одного пациента — неспецифического профиля (рисунок 24).

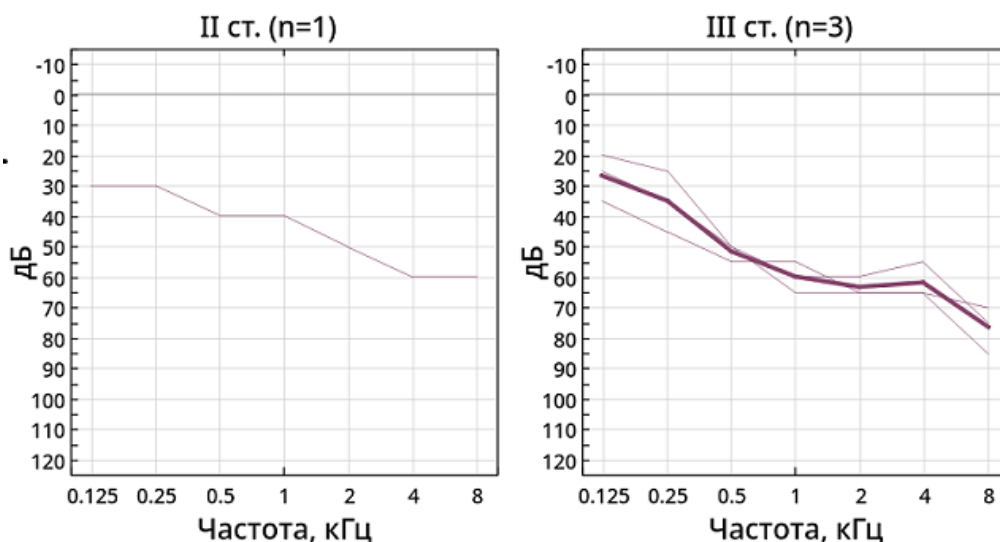


Рисунок 24. Усредненные аудиограммы пациентов с патологическим генотипом в гене *USH2A* (тонкими линиями представлены все аудиограммы пациентов с III степенью тугоухости в лучше слышащем ухе; жирная линия соединяет средние значения порогов слышимости на каждой частоте).

Динамика порогов изучена у всех 8 пациентов, случаев прогрессирования не выявлено. У 3 пациентов, наблюдавшихся в течение 7–9 лет, разница порогов была в пределах погрешности измерения. У пациентки с наиболее длительным во всей исследуемой когорте сроком наблюдения (37 лет), разность порогов последней и первой аудиограммы составила 15 дБ, что не соответствует установленному в рамках данного исследования критерию прогрессирования (рисунок 25).

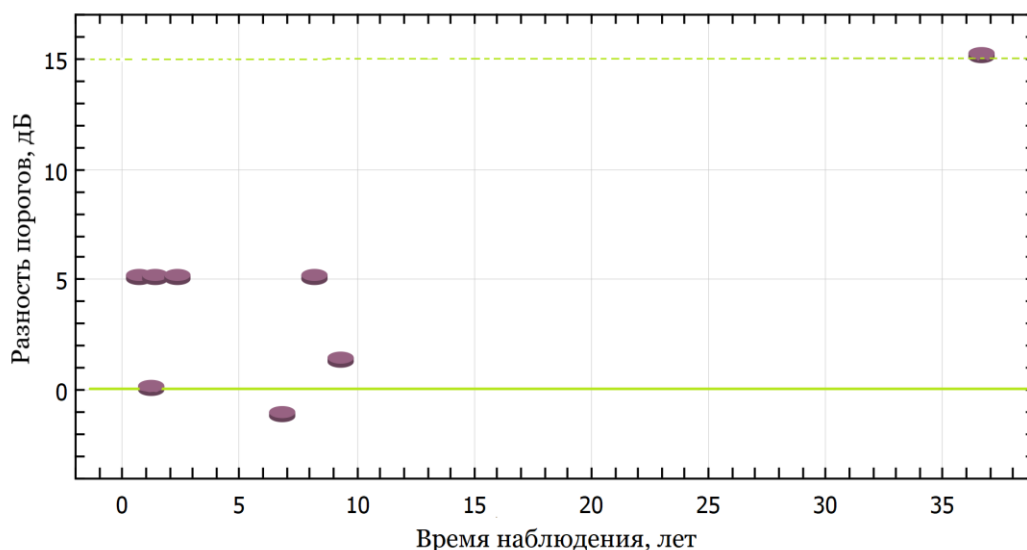


Рисунок 25. Распределение пациентов с патологическим генотипом в гене *USH2A* в зависимости от разности порогов последнего и первого аудиологического исследования и длительности периода наблюдения.

Подробные клинические данные и генотипы пациентов с мутациями в гене *USH2A* представлены в Приложении 3.

На основании полученных результатов можно предположить, что для *USH2A*-ассоциированной СНТ характерно симметричное нарушение слуха II–III степени с горизонтальным, пологонисходящим и неспецифическим профилем аудиограммы и стабильном течением.

В результате проведенного анализа пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени выявлены прогностические критерии, которые позволят по характеру аудиограммы предположить вероятность наличия патогенных вариантов в генах *GJB2*, *STRC* и *USH2A* для оптимизации последующего медико-генетического поиска.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Частые генотипы и фенотипы врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени

В результате проведенного исследования в когорте 251-го пациента с врожденной СНТ легкой и умеренной степени наследственная этиология заболевания подтверждена в 81%, из них в 66% случаев причиной нарушения слуха являются мутации в гене *GJB2*, в 12% — мутации в гене *STRC*, в 3% — в гене *USH2A*. Патологических вариантов в других генах обнаружено не было.

Диагностическая ценность таргетной МПС-панели 30 генов, или частота подтверждения наследственной этиологии, у *GJB2*-негативных пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени составила 44%, что сопоставимос результатами исследований в других популяциях с использованием МПС-панелей, отличающихся по числу и спектру исследуемых генов [Sloan-Heggen С.М., 2016; del Castillo I., 2022].

Таким образом, установленная по данным разных исследований высокая диагностическая ценность обосновывает целесообразность включения молекулярно-генетического исследования с помощью таргетных МПС-панелей в протокол этиологического поиска у пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени для определения прогноза заболевания и тактики ведения пациентов.

Среди пациентов с патологическим генотипом в гене *GJB2* в 53% (87/165) случаев выявлены генотипы с двумя инактивирующими мутациями, в том числе 40% (61/165) генотипов, гомозиготных по мутации 35delG, самой частой среди населения европейской части России. На долю генотипов с одной инактивирующей и одной неинактивирующей мутацией пришлось 30%, с двумя инактивирующими мутациями — 17%.

Среди всех патологических генотипов *GJB2* аллельная частота патологического варианта 35delG в исследуемой когорте составила 54,8%. В российских когортах пациентов с преобладанием случаев тяжелой степени и

глухоты аллельная частота данной мутации составила 77–87% [Маркова Т.Г., 2008; Близнец Е.А., 2012; Лалаянц М.Р., 2014; Bliznetz E.A., 2017; Миронович О.Л., 2019]. Высокая аллельная частота 35delG среди пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени обусловлена высокой (до 6%) частотой носительства данной мутации в популяции европейской части России [Anichkina A., 2001; Маркова Т.Г., 2018].

Неинактивирующий патогенный вариант Met34Thr является второй наиболее частой мутацией в исследуемой когорте пациентов с аллельной частотой 16,7%. Мутации 23+1G>A и Val37Ile выявлены с аллельной частотой 6,4%, Leu90Pro – 4,6%, 313_326del14 – 2,8%, 235delC – 2,1%, 358_360delGAG – 2,1%. Аллельная частота остальных выявленных мутаций не превышает 1%. Суммарная аллельная частота инактивирующих мутаций составила 65%, неинактивирующих – 35%.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой доле генотипов, приводящих к синтезу нефункционального белка, у пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени, что согласуется с данными более ранних исследований, хотя для подобных генотипов все же более характерна тяжелая и глубокая потеря слуха [Snоекx R.L., 2005].

Возникает определенная сложность при сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа данного исследования и предшествующих исследований в российских когортах. По условиям исследования в анализ не включены случаи тяжелой степени и глухоты. Однако, первоначально далеко не всем пациентам с легкой и умеренной степенью рекомендовалось молекулярно-генетическое исследование, приоритетным было направление пациентов со значительной долей тяжелой степени, глухоты, особенно детей, реабилитированных методом кохлеарной имплантации [Маркова Т.Г., 2008; Кисина А.Г., 2013; Близнец Е.А., 2012; Bliznetz E.A., 2017; Миронович О.Л., 2019]. Поэтому в российских больших когортах пациентов с известными данными генетического обследования присутствует объяснимое, но нерепрезентативное относительно основной популяции смещение выборки в сторону тяжелых и глубоких степеней. Вместе с тем, даже при относительно небольшом числе

пациентов с врожденной СНТ I–II степени, выявленных в результате универсального аудиологического скрининга, в 50% случаев обнаружены патологические мутации в гене *GJB2* [Лалаянц М.Р., 2014].

Равномерное распределение по степени тугоухости представлено в большой когорте в исследовании Sloan-Heggen С.М. с соавторами. Согласно представленным клинико-аудиологическим данным, среди пациентов с патологическим генотипом в гене *GJB2* доля случаев легкой и умеренной степени составила 56%, тяжелой и глубокой потери слуха – 44% [Sloan-Heggen С.М., 2016].

Из известных нам литературных источников по-прежнему не ясны «молекулярно-структурные» механизмы, обуславливающие легкую степень нарушения слуха у пациентов с двумя инактивирующими мутациями. Исследования, направленные на поиск модифицирующих генов, до сих пор не выявили предикторов клинических вариантов *GJB2*-обусловленной тугоухости [Hilgert N., 2009]. Необходимо продолжение поисковых исследований в данной области.

Помимо степени тугоухости, в исследуемой когорте была проведена оценка фенотипических проявлений заболевания в отношении симметричности нарушения слуха, аудиометрического профиля и динамики порогов слышимости.

Согласно полученным данным, в исследуемой когорте *GJB2*-ассоциированной тугоухости легкой и умеренной степени в 90% случаев отмечено симметричное нарушение слуха с одинаковой степенью потери слуха на оба уха. Межушная асимметрия, превышающая 15 дБ, выявлена у 10% пациентов, разница более 30 дБ выявлена только у 2-х пациентов с компаунд-гетерозиготными генотипами с мутацией 35delG в одном аллеле, во втором аллеле присутствовали и инактивирующая, и неинактивирующая мутации. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, в которых доля пациентов с межушной разницей более 15 дБ составила 7–10% [Snoeckx R.L., 2005; Murgia A., 1999; Sloan-Heggen С.М., 2016].

Согласно полученным данным, для пациентов с патологическим генотипом в гене *GJB2* с любым типом мутаций характерен горизонтальный и

пологонисходящий профиль аудиометрической кривой. Для пациентов с таким профилем аудиограммы характерна лучшая разборчивость речи, что является наиболее благоприятным вариантом при подборе и настройке слуховых аппаратов. Случаев аудиограмм с крутонисходящим и неспецифическим профилем выявлено значительно меньше, при этом крутонисходящий профиль с наибольшей частотой встречался при наличии мутации Leu90Pro, неспецифический профиль — мутации Val37Ile в генотипах со вторым инактивирующим аллелем. В опубликованной литературе нами не встречено работ с подробным анализом профиля аудиограммы при *GJB2*-обусловленной тугоухостью.

Особый интерес для прогнозирования течения врожденной наследственной тугоухости представляет динамическое наблюдение пациентов в отношении изменения порогов слышимости как по отдельным частотам, так и в отношении усредненных порогов. В проведенном исследовании в основном отмечалось стабильное течение заболевания. Ухудшение порогов с переходом в более тяжелую степень отмечено у 15% пациентов, причем не выявлено зависимости выраженности изменений порогов от длительности периода наблюдения. Выявленные случаи незначительного улучшения порогов слышимости можно объяснить более точным и внимательным выполнением аудиометрии по мере взросления пациентов.

Сравнение данных разных исследований по динамике порогов слышимости при *GJB2*-обусловленной тугоухости в достаточной степени затруднено отличиями в критериях прогрессирования. Встречаются данные о прогрессировании слуха у 19–23,7% пациентов [Cohn E.S., 1999; Janescke A.R., 2002; Marlin S., 2005; Ravessa F., 2005], но имеются данные и об отсутствии случаев прогрессирования [Mueller, 1999; Santos, 2005].

Ген *STRC* был второй по частоте генетической причиной врожденной тугоухости легкой и умеренной степени. Во всей исследуемой когорте *STRC*-обусловленная тугоухость была подтверждена у 12% пациентов. В аналогичной когорте японских пациентов частота выявления патологических генотипов по *STRC* составила также 12% [Yokota Y., 2019].

В группе *GJB2*-негативных случаев доля *STRC*-обусловленной тугоухости составила 35%, что сопоставимо с данными о частоте 36%, полученными в аналогичной корейской популяции [Kim B.J., 2020]. Между тем, по данным мета-анализа 33-х исследований в разных популяциях всех мировых регионов, общая частота выявления биаллельных мутаций в гене *STRC* среди слабослышащих с нормальным генотипом по *GJB2* составила 4,08% [Han S., 2021].

Выявленные в данной работе клинико-аудиологические характеристики *STRC*-обусловленной тугоухости соответствуют результатам других исследований: врожденное непрогрессирующее нарушение слуха легкой и умеренной степени с горизонтальным и пологонисходящим профилем аудиограммы [Francey L.J., 2012; Shearer A.E., 2014; Vona B., 2015; Frykholm C., 2018, 2019; Marková S.P., 2018, Back D., 2019; Čada Z., 2019, Yokota Y., 2019; Simi A., 2021; Nishio S., 2022].

Представляют интерес описанные случаи одновременного выявления патологических генотипов по *GJB2* и *STRC* у двух японских пациентов с тяжелой потерей слуха, что свидетельствует о превалирующем действии биаллельных мутаций в гене *GJB2* на фенотип [Nishio S., 2022].

Ген *USH2A* был третьей по частоте генетической причиной врожденной тугоухости легкой и умеренной степени. Во всей исследуемой когорте *USH2A* - обусловленная тугоухость была подтверждена у 3% пациентов. В группе *GJB2*-негативных случаев доля *USH2A*-обусловленной тугоухости составила 9%.

В проведенном исследовании при данной форме тугоухости пороги слышимости соответствовали II-III степени с симметричной потерей слуха и пологим и пологонисходящим профилем аудиограмм. Было отмечено ухудшение средних порогов слышимости более 15 дБ у 2-х из 8-ми пациентов. В большинстве работ, анализирующих динамику слуховой функции у пациентов с диагнозом *USH2* и патогенными вариантами в гене *USH2A*, также отмечено умеренное повышение порогов слышимости во всем частотном диапазоне и прогрессирование нарушений слуха [Van Aarem A., 1996; Leijendeckers J.M., 2009; Lenassi E., 2015]. В противоположность этому, C.F. Reisser с соавторами отметили отсутствие

клинически значимого прогрессирования тугоухости в возрасте до 17 лет [Reisser C.F., 2002].

Таким образом, на основании собственных данных и результатов других исследований, при направлении на молекулярно-генетическое исследование пациентов с врожденной СНТ легкой и умеренной степени целесообразно на первом этапе проводить исследование гена *GJB2*, на втором — поиск мутаций в генах *STRC* и *USH2A*. При исключении патологических вариантов и генотипов в данных генах для дальнейшего этиологического поиска может быть рекомендовано исследование расширенной МПС-панели или полногеномное исследование.

4.2. Раннее выявление детей с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени

В результате универсального аудиологического скрининга выявляется значительное число детей с врожденной тугоухостью легкой и умеренной степени, а также с односторонней потерей слуха. Их доля в структуре врожденной тугоухости всех типов составляет 43-50% [Fitzpatrick E.M., 2014; CDC, 2020.]. За первые годы реализации программы универсального аудиологического скрининга в России доля детей с врожденной тугоухостью легкой и умеренной степени возросла с 7% до 22% [Чибисова С.С., 2018].

По результатам проведенного исследования было установлено, что чувствительность универсального аудиоскрининга в выявлении врожденной СНТ во всей когорте составила 80%, что соответствует данным предыдущих российских исследований [Чибисова С.С., 2019]. В группе пациентов с тугоухостью I степени чувствительность аудиологического скрининга составила 72%, II степени — 78%, III степени — 93%. Меньшая чувствительность скрининга при легких потерях слуха объясняется большей вероятностью регистрации ОАЭ и вследствие этого получения ложноотрицательного результата скрининга.

30% пациентов, родившимся в период проведения универсального аудиоскрининга, исследование не проводилось, или данные о факте и результате его проведения отсутствуют. Подобные случаи чаще отмечены среди пациентов с

тугоухостью II и III степени (37% и 34%, соответственно), чем с тугоухостью I степени (17%). Однако, умеренные нарушения слуха II и III степени являются серьезным препятствием для благополучного речевого развития и обучения ребенка и должны выявляться универсальным аудиоскринингом. Случаи ложноотрицательных результатов аудиоскрининга при подтвержденной врожденной наследственной СНТ должны являться предметом внеплановой проверки, а также регулярного контроля качества проведения универсального аудиоскрининга на первом этапе в роддомах и поликлиниках.

В результате выполненной работы доказано статистически значимое снижение возраста выявления врожденной тугоухости легкой и умеренной степени среди детей, рожденных в период проведения универсального аудиоскрининга до 16 месяцев. Ранее С.С. Чибисовой в большой российской когорте детей с врожденной тугоухостью был установлен средний возраст выявления 7 месяцев. Такое расхождение можно объяснить отсутствием по условиям включения в исследуемой когорте случаев тугоухости тяжелой степени и глухоты в отличие от значительной доли детей с тяжелой потерей слуха в предыдущем исследовании [Чибисова С.С., 2019].

Среди детей, выявленных аудиологическим скринингом и обратившихся на обследование своевременно, средний возраст выявления значительно ниже, чем среди детей, не выявленных скринингом или не обследованных на 1-м этапе скрининга (6, 44,5 и 51,5 месяцев, соответственно). Аналогичная разница отмечена в предыдущем исследовании результатов аудиологического скрининга новорожденных в России [Чибисова С.С., 2019].

Несмотря на статистически значимое снижение возраста выявления тугоухости в результате универсального аудиоскрининга сохраняется проблема своевременного направления и проведения подтверждающей аудиологической диагностики, поэтому выявлен достаточно широкий разброс данных по возрасту выявления. Причиной несвоевременного обращения детей, выявленных скринингом, на подтверждающую аудиологическую диагностику, чаще всего являются организационные сложности (нехватка специалистов, удаленность

сурдологического центра от места проживания), а также низкая информированность родителей о важности слуха для развития ребенка, необходимости углубленного обследования при наличии показаний и возможностей раннего выявления и коррекции нарушений слуха. В связи с этим Минздравом России была рекомендована специальная форма информирования о результатах аудиологического скрининга для разделения ответственности между медицинскими специалистами и родителями [Письмо Минздрава России, 2017]

В исследуемой когорте 20% случаев врожденной СНТ не были выявлены аудиологическим скринингом. Существует мнение, что чувствительность скрининга, основанного на регистрации ОАЭ, недостаточно высока для выявления легких потерь слуха, поэтому некоторые программы универсального аудиологического скрининга не рассматривают их в качестве целевого состояния и не учитывают при оценке эффективности программы [Wood S.A., 2013] Однако, нередки случаи (по разным оценкам до 26,5%) отрицательного результата скрининга при диагностированной в первые годы жизни врожденной СНТ с подтвержденной генетической причиной [Чибисова С.С., 2019]. В связи с этим в литературе обсуждается вопрос верификации нарушения слуховой функции на момент рождения у таких пациентов и истинного возраста начала заболевания. Являются ли такие случаи ложноотрицательными, либо отсутствует пенетрантность, клиническое проявление патологического генотипа при рождении, и можно говорить об отсроченном начале тугоухости [Pagarkar W., 2006; Norris V.W., 2006].

Для повышения эффективности раннего выявления детей с врожденной наследственной СНТ, в первую очередь для исключения ложноотрицательных результатов, рекомендуется проведение комбинированного аудиологического и генетического скрининга на частые мутации в генах, ассоциированных с тугоухостью. [Таварткиладзе Г.А., 2010, Chang K.W., 2015; Yu X., 2020].

4.3. Алгоритм оказания сурдологической помощи детям при раннем выявлении сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени

По мере развития молекулярной генетики, появления новых высокоэффективных методов исследования секвенирования нового поколения, внедрения в клиническую практику МПС-панелей исследования многих генов менялись представления о порядке обследования и этиологического поиска при врожденной СНТ. Накопление фактических клинических данных при нарушениях в разных генах позволило сформулировать алгоритмы клинического и генетического обследования при различных формах тугоухости [Таварткиладзе Г.А., 2010, 2016; Кисина А.Г., 2013; Лалаянц М.Р., 2014; Sloan-Heggen С.М., 2016; Миронович О.Л., 2019].

Дети с врожденной СНТ легкой и умеренной степени до внедрения аудиологического скрининга выявлялись достаточно поздно, такие нарушения слуха могли остаться незамеченными до поступления в школу и даже позже. Традиционно основной жалобой чаще всего было нарушение развития речи, такие дети могли годами заниматься с логопедами без направления на аудиологическую диагностику.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, позволили оптимизировать алгоритм оказания сурдологической помощи детям с двусторонней СНТ легкой и умеренной степени (рисунок 26).

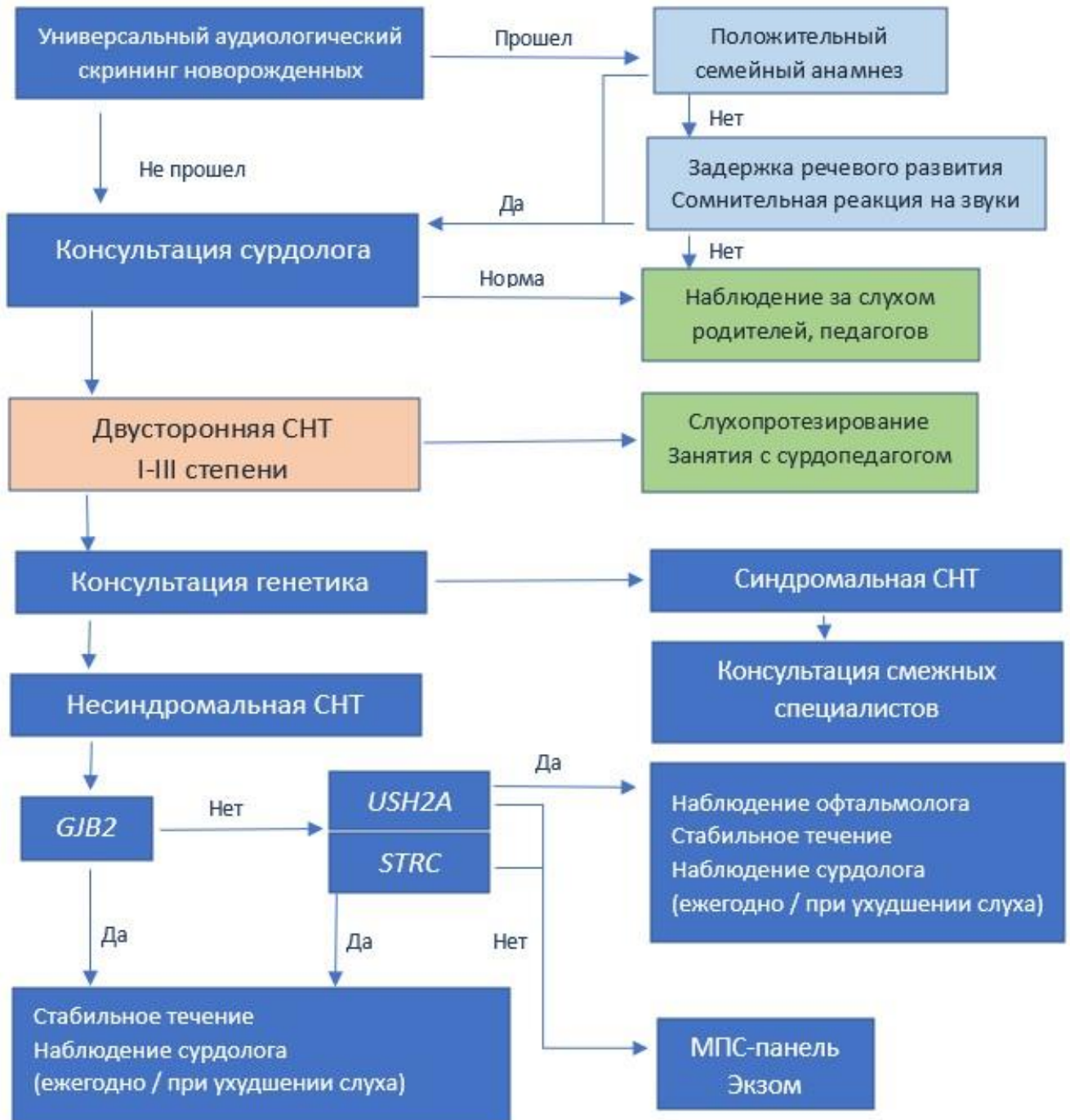


Рисунок 26. Алгоритм сурдологической помощи детям при врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная тугоухость является серьезной медицинской и социально значимой проблемой в связи с негативным влиянием на речевое развитие ребенка, ограничением возможности обучения и трудностями при социальной адаптации. С введением программ универсального аудиологического скрининга новорожденных увеличилось количество детей с врожденной СНТ легкой и умеренной степени, выявляемых в первые месяцы жизни. Возможности молекулярной генетики позволяют установить этиологию заболевания, прогнозировать его течение и персонифицировать реабилитационные мероприятия.

Проведенное исследование основано на анализе результатов аудиологического и генетического обследования 251 пациента с врожденной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени. В ходе исследования были поставлены и решены задачи анализа результатов аудиологического скрининга, определения спектра генотипов, характерных для данной формы тугоухости, выявления клинико-аудиологических особенностей детей с врожденной наследственной СНТ легкой и умеренной степени в зависимости от генотипа, включая результаты динамического наблюдения.

В ходе данного исследования определено, что чувствительность российской программы универсального аудиологического скрининга новорожденных в выявлении врожденной СНТ тугоухости легкой и умеренной степени среди всех пациентов с известными результатами аудиоскрининга составила 80%. Выявлено статистически значимое снижение возраста выявления врожденной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени в результате внедрения универсального аудиоскрининга по сравнению с целевым аудиоскринингом или его отсутствием. Возраст выявления также был ниже в группе пациентов, выявленных в результате универсального аудиоскрининга (критерий Краскела-Уолиса, $p < 0,001$).

В ходе данного исследования установлено, что частота выявления патологического генотипа у пациентов с врожденной сенсоневральной

тугоухостью легкой и умеренной степени составляет 81%, при этом 66% случаев обусловлены мутациями в гене *GJB2*, в 12% причиной являются мутации в гене *STRC*, в 3% - в гене *USH2A*.

Определено, что диагностическая ценность метода массового параллельного секвенирования панели из 30 генов, ассоциированных с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью, в подтверждении наследственной этиологии врожденной СНТ легкой и умеренной степени составила 44%.

Установлено, что для врожденной наследственной СНТ легкой и умеренной степени характерно симметричное нарушение слуха с горизонтальным и пологонисходящим профилем аудиограммы и стабильными порогами слышимости. Выявлены клинико-аудиологические особенности, характерные для разных типов мутаций гена коннексина 26 и генов стереоцилина и ашерина, что позволяет ограничить молекулярно-генетическую диагностику исследованием отдельных генов, снизить затраты на обследование отдельного пациента и внедрить данный вид исследования в широкую практику.

Особую практическую значимость имеют полученные данные о стабильности порогов слышимости при врожденной наследственной СНТ легкой и умеренной степени, что позволяет прогнозировать течение заболевания и оптимизировать протокол динамического наблюдения данных пациентов.

Полученные результаты позволили оптимизировать алгоритм оказания сурдологической помощи детям с двусторонней СНТ легкой и умеренной степени как в отношении этиологического поиска, так и при формировании плана наблюдения и индивидуальной программы реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что врожденная наследственная сенсоневральная тугоухость легкой и умеренной степени в 80% случаев выявляется универсальным аудиологическим скринингом новорожденных, в результате чего возраст первичной диагностики нарушений слуха снизился до 6 месяцев жизни ($p < 0,001$).

2. Выявлено, что врожденная двусторонняя сенсоневральная тугоухостью легкой и умеренной степени имеет наследственную этиологию заболевания в 81 % случаев. Нарушения слуха в 66% обусловлены мутациями в гене *GJB2*, в 12% — в гене *STRC*, в 3% — в гене *USH2A*.

3. При легкой и умеренной степени нарушения слуха эффективность таргетной панели из 30 генов, ассоциированных с двусторонней несиндромальной сенсоневралью тугоухостью, составляет 44%, в связи с чем рекомендовано включение молекулярно-генетического обследования в стандарт диагностики данной формы заболевания.

4. Установлено, что для *GJB2*-ассоциированной тугоухости легкой и умеренной степени характерно увеличение доли тугоухости I и II степени при наличии в генотипе хотя бы одной неинактивирующей мутации ($p < 0,001$). У 90% пациентов наблюдается симметричное нарушение слуха с обеих сторон, в 66% случаев определен горизонтальный и пологонисходящий профиль аудиограммы. В динамике клинически значимых изменений порогов не выявлено у 81% пациентов.

5. Установлено, что для пациентов с патогенными вариантами гена *STRC* характерно симметричное нарушение слуха I–II степени с горизонтальным или неспецифическим профилем аудиограммы. Динамическое наблюдение показало отсутствие клинически значимых изменений порогов в 85% случаев. Для пациентов с патогенными вариантами гена *USH2A* характерно симметричное нарушение слуха II–III степени горизонтального, пологонисходящего или неспецифического профиля. Стабильное течение заболевания выявлено в 75% случаев.

6. Разработанный на основе результатов исследования алгоритм сурдологической помощи детям с сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени, основанный на междисциплинарном взаимодействии специалистов сурдологов, генетиков и сурдопедагогов, позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с данной формой нарушения слуха.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сомнительной реакции ребенка на звуки и нарушении речевого развития необходима аудиологическая диагностика с применением как объективных, так и психоакустических методов независимо от результатов аудиологического скрининга, поскольку при несиндромальной наследственной сенсоневральной тугоухости легкой и умеренной степени в 20% случаев регистрируются ложноотрицательные результаты аудиологического скрининга, основанного на регистрации отоакустической эмиссии.

2. Для пациентов с врожденной несиндромальной сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени характерен горизонтальный, пологонисходящий и неспецифический профиль аудиограммы, крутонисходящий профиль выявлен в единичных случаях. Практическая значимость выражается в лучшей разборчивости речи, что является благоприятным вариантом при подборе и настройке слуховых аппаратов и выборе параметров электроакустической коррекции.

3. Включение молекулярно-генетического обследования в протокол стандарта диагностического обследования детей с сенсоневральной тугоухостью легкой и умеренной степени позволит установить наследственную этиологию заболевания и обеспечить своевременность медицинской и сурдопедагогической реабилитации.

4. На первом этапе молекулярно-генетического тестирования целесообразно ограничить поиск самыми частыми мутация в гене *GJB2*. При отрицательном результате или выявлении только одного патогенного варианта на втором этапе необходимо проведение секвенирования всего гена *GJB2*.

5. Пациентам с *GJB2*-негативной тугоухостью необходимо рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования генов *STRC* и *USH2A*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения;

Гц — Герц;

дБ — децибел;

дБ нПС — децибел относительно нормального порога слышимости (при регистрации вызванных потенциалов);

дБ ПС — децибел относительно нормального порога слышимости;

ЗРТ — звукореактотест (способ оценки слуха у детей 1-го года жизни);

КСВП — коротколатентные слуховые вызванные потенциалы;

МПС — массовое параллельное секвенирование;

ОАЭ — отоакустическая эмиссия;

НВК — наружные волосковые клетки;

РФ — Российская Федерация;

СА — слуховой аппарат;

США — Соединенные Штаты Америки;

ФГБНУ «МГНЦ» — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Росси — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ФГБУ РНКЦ АиС ФМБА России — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-клинический центр аудиологии и слухопротезирования Федерального медико-биологического агентства»;

GJB2 — «gap junction protein $\beta 2$ », ген, кодирующий белок коннексин 26;

STRC — ген, кодирующий белок стереоцилин

USH2A — ген, кодирующий белок ашерин

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашков Н. А. Молекулярно-генетическое изучение наследственной несиндромальной сенсоневральной глухоты в Республике Саха (Якутия) : дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15 / Барашков Николай Алексеевич. – Уфа, 2007. – 141 с.
2. Блинец Е. А. Изменения в гене коннексина 26 — *GJB2* — при нарушениях слуха у российских пациентов: результаты многолетней молекулярной диагностики наследственной несиндромальной тугоухости / Е. А. Блинец, В. А. Галкина, Г. Н. Матющенко [и др.] // Генетика. – 2012. – Т. 48. № 1. – С. 112-124.
3. Блинец Е. А. Спектр мутаций в гене *GJB2* у белорусских пациентов с тугоухостью. Результаты пилотного генетического скрининга нарушения слуха у новорожденных / Е. А. Блинец, Д. Н. Марцунь, О. Г. Хоров, Т. Г. Маркова, А. В. Поляков // Генетика. - 2014. - Т. 50, №2. - С. 214-221.
4. Бобошко М. Ю. Практическая сурдология / М. Ю. Бобошко, И. В. Савенко, Е. С. Гарбарук [и др.]. – СПб. : Диалог, 2021 – 420 с.
5. Гарбарук Е. С. Аудиологический скрининг новорожденных в России : проблемы и перспективы. Пособие для врачей / Е. С. Гарбарук, И. В. Королева. – СПб. : СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 2013. – 52 с.
6. ГОСТ Р ИСО 8253-1-2012 Акустика. Методы аудиометрических испытаний. Часть 1. Тональная пороговая аудиометрия по воздушной и костной проводимости. – Москва : Стандартинформ, 2019. – 49 с.
7. Журавский С. Г. *GJB2* ген глухоты: от научных открытий к практическому приложению / С. Г. Журавский, А. И. Лопотко // Российская оториноларингология. – 2006. – №3(22). – С. 8–16.
8. Загорянская М. Е. Эпидемиологический подход к профилактике и лечению нарушений слуха у детей / М. Е. Загорянская, М. Г. Румянцева // Российская оториноларингология. – 2011. – № 2. – С. 82–87.
9. Зинченко С. П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственных (изолированных и синдромальных) нарушений слуха в Республике

Чувашии / С. П. Зинченко, А. Г. Кириллов, А. В. Абрикова [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, №5. – С. 19-29.

10. Кисина А. Г. Ранняя диагностика тугоухости и глухоты у детей и их реабилитация : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Кисина Анна Григорьевна. – Москва, 2013. – 169 с.

11. Кисина А. Г. Современные методы ранней диагностики и реабилитации нарушений слуха у детей и подростков / А.Г. Кисина // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2013. – №1. – С. 181-182.

12. Лалаянц М. Р. Аудиологическая картина и распространенность *GJB2*-обусловленной сенсоневральной тугоухости среди младенцев с нарушением слуха / М. Р. Лалаянц, Т. Г. Маркова, В. В. Бахшиян [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 2. – С. 37–43.

13. Маркова Т. Г. Наследственные формы тугоухости и медико-генетическое консультирование / Т.Г. Маркова // Медицинская генетика. – 2004. Т. 3, № 2. – С. 50–69.

14. Маркова Т. Г. Генетический скрининг среди детей с врожденной и ранней детской тугоухостью / Т. Г. Маркова, Н. В. Некрасова, И. А. Шагина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 4. – С. 9–14.

15. Маркова Т. Г. Клинико-генетический анализ врожденной и доречевой тугоухости : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.04 / Маркова Татьяна Геннадьевна. – Москва, 2008. – 260 с.

16. Маркова Т. Г. Наследственные нарушения слуха / Т.Г. Маркова // в кн.: Оториноларингология : национальное руководство / Под ред. В.Т. Пальчуна. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 723.

17. Маркова Т. Г. 20 лет изучения клинических проявлений *GJB2*-обусловленной тугоухости в России / Т. Г. Маркова, Е. А. Блинец, А. В. Поляков, Г. А. Таварткиладзе // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 83(4). – С. 31-36.

18. Маркова Т. Г. Диагностика наследственных нарушений слуха в сурдологии. Несиндромальная тугоухость: учебное пособие / Т. Г. Маркова, Г. А.

Таварткиладзе, С. С. Чибисова, Н. Н. Алексеева; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – Москва : ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. – 80 с.

19. Миронович О. Л. Генетическая гетерогенность несиндромальной и имитирующей ее синдромальной тугоухости : дис. ... канд. биол. наук: 03.02.07 / Миронович Ольга Леонидовна. – Москва, 2019. – 141 с.

20. Некрасова Н. Ю. Частота мутации 35delG в гене коннексина 26 у детей, страдающих ранней детской тугоухостью / Н. Ю. Некрасова, И. А. Шагина, А. Н. Петрин // Медицинская генетика. – 2002. – № 1. – С. 290–294.

21. Об информировании родильниц о необходимости посещения сурдологического центра для проведения 2 этапа аудиологического скрининга - углубленной диагностики нарушения слуха у ребенка / Письмо Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2017 г. № 15-3/617-1-07.

22. О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетним / Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2017 №514н.

23. О проведении универсального аудиологического скрининга детей первого года жизни / Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01.04.2008 г. № 2383-РХ.

24. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы. Москва : ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021.

25. Пашков А. В. Объективные методы диагностики нарушения слуха у детей первых лет жизни / А. В. Пашков, Е. Е. Савельева, Т. А. Полунина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 2. – С. 82-85.

26. Савельева Е. Е. Клинические особенности диагностики сенсоневральной тугоухости и глухоты у детей / Е. Е. Савельева // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 2. – С. 66–72.

27. Таварткиладзе Г. А. Проект протокола профилактики и раннего выявления нарушения слуха у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г. А. Таварткиладзе, А. А. Ясинская, А. Н. Петровская, [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 64–66.

28. Таварткиладзе Г. А. Генетический скрининг нарушений слуха у новорожденных, сочетанный с аудиологическим скринингом / Г. А. Таварткиладзе, А. В. Поляков, Т. Г. Маркова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 3. – С. 15-18.

29. Таварткиладзе Г. А. Руководство по аудиологии / Г. А. Таварткиладзе. – Москва : Медицина, 2013. – 676 с.

30. Таварткиладзе Г. А. Врожденные и перинатальные нарушения слуха у новорожденных и методы их выявления / Г. А. Таварткиладзе, А. А. Ясинская // в кн.: Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. – Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – 749 с.

31. Таварткиладзе Г. А. Российский и международный опыт реализации программ универсального аудиологического скрининга новорожденных / Г. А. Таварткиладзе, Т. Г. Маркова, С. С. Чибисова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 81(2). – С. 7–12.

32. Хидиятова И. М. Анализ частоты мутации 35delG в гене коннексина 26 (*GJB2*) у больных с несиндромальной аутосомно-рецессивной глухотой из Башкортостана и в популяциях народов Волго-Уральского региона / И. М. Хидиятова, Л. У. Джемелева, Р. М. Хабибуллин [и др.] // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, №3. – С. 438–441.

33. Чибисова С. С. Эпидемиология нарушений слуха среди детей первого года жизни / С. С. Чибисова, Т. Г. Маркова, Н. Н. Алексеева [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 4. – С. 37–42.

34. Чибисова С. С. Результаты программы универсального аудиологического скрининга новорожденных в России: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Чибисова Светлана Станиславовна. – Москва, 2019. – 159 с.

35. Чибисова С. С. Рекомендации по проведению универсального аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни в Российской Федерации / С. С. Чибисова, Г. Ш. Туфатулин, И. В. Королева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, №2. – С. 134–145

36. Шокарев Р. А. Роль мутации 35delG в возникновении наследственных форм нейросенсорной глухоты в Ростовской области / Р. А. Шокарев, С. С. Амелина, Р. А. Зинченко // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, Приложение 1. – С. 38–43.

37. Abe S. Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese / S. Abe, S. I. Usam, H. Shinkawa [et al.] // J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 37. – P. 41–43.

38. Alford R. L. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss / R. L. Alford, K. S. Arnos, M. Fox [et al.] // Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet. – 2014. – Vol. 16. – P. 347–355

39. Alvarez A. High prevalence of the W24X mutation in the gene encoding connexin-26 (*GJB2*) in Spanish Romani (gypsies) with autosomal recessive non-syndromic hearing loss / A. Alvarez, I. del Castillo, M. Villamar [et al.] // Am J Med Genet A. – 2005. – Vol. 137A(3). – P. 255-258.

40. Amin S. B. Chronic auditory toxicity in late preterm and term infants with significant hyperbilirubinemia / S. B. Amin, S. Saluja, A. Saili [et al.] // Pediatrics. – 2017. – Vol. 140(4). – e20164009.

41. Amorini M. Prevalence of Deafness-Associated Connexin-26 (*GJB2*) and Connexin-30 (*GJB6*) / M. Amorini, P. Romeo, R. Bruno [et al.] // Pathogenic Alleles in a Large Patient Cohort from Eastern Sicily. Ann Hum Genet. – 2015. – Vol. 79(5). – P. 341-349.

42. Anichkina A. On the origin and frequency of the 35delG allele in *GJB2*-linked deafness in Europe / A. Anichkina, T. Kulenich, S. Zinchenko [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 9. – P. 151.

43. Atik T. Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss / T. Atik, G. Bademci, O. Diaz-Horta [et al.] // *Genetics research*. – 2015. – Vol. 97. – e4.
44. Austin-Tse C. A. Analysis of intragenic USH2A copy number variation unveils broad spectrum of unique and recurrent variants / C. A. Austin-Tse, D. L. Mandelker, A. M. Oza [et al.] // *Eur J. Med. Genet.* – 2018. – Vol. 61(10). – P. 621–626.
45. Azaiez H. *GJB2*: the spectrum of deafness-causing allele variants and their phenotype / H. Azaiez, G. P. Chamberlin, S. M. Fischer [et al.] // *Hum. Mutat.* 24. – 2004. – P. 305–311.
46. Back D. Phenotypic Characterization of DFNB16-associated Hearing Loss / D. Back, W. Shehata-Dieler, B. Vona [et al.] // *Otol. Neurotol.* – 2019 – Vol. 40(1). – e48–e55.
47. Bademci G. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort / G. Bademci, J. 2nd Foster, N. Mahdiah [et al.] // *Genet. Med.* – 2016. – Vol. 18(4). – P. 364–371.
48. Bagatto M. Audiological considerations for managing mild bilateral or unilateral hearing loss in infants and young children / M. Bagatto // *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*. – 2020. – Vol. 51. – P. 68–73.
49. Bartsch O. *GJB2* mutations and genotype-phenotype correlation in 335 patients from germany with nonsyndromic sensorineural hearing loss: evidence for additional recessive mutations not detected by current methods / O. Bartsch, A. Vatter, U. Zechner [et al.] // *Audiol. Neurotol.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 375–382.
50. Baux D. Combined genetic approaches yield a 48% diagnostic rate in a large cohort of French hearing-impaired patients / D. Baux, C. Vaché, C. Blanchet [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 1–10.
51. Beach R. *GJB2* Mutations Linked to Hearing Loss Exhibit Differential Trafficking and Functional Defects as Revealed in Cochlear-Relevant Cells / R. Beach, J. M. Abitbol, B. L. Allman [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – Vol. 7. – P. 215.

52. Beck C. Identification and genotype/phenotype correlation of mutations in a large German cohort with hearing loss / C. Beck, J. C. Pérez-Álvarez, A. Siguener [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 272(10). – P. 2765–2776
53. Bess F.H. Listening-related fatigue in children with unilateral hearing loss / F. H. Bess, H. Davis, S. Camarata [et al.] // *Language, Speech, and Hearing Services in Schools.* – 2020. – Vol. 51. – P. 84–97.
54. Bicego M. Pathogenetic role of the deafness-related M34T mutation of Cx26 / M. Bicego, M. Beltramello, S. Melchionda [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15(17). – P. 2569–2587.
55. Bliznetz E. A. Update of the *GJB2/DFNB1* mutation spectrum in Russia: A founder Ingush mutation del(*GJB2-D13S175*) is the most frequent among other large deletions / E. A. Bliznetz, M. R. Lalayants, T. G. Markova [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 62. – P. 789–795.
56. Bruzzone R. Loss-of-function and residual channel activity of connexin26 mutations associated with non-syndromic deafness / R. Bruzzone, V. Veronesi, D. Gomès [et al.] // *FEBS Lett.* – 2003. – Vol. 533(1-3). – P. 79–88.
57. Burke, W. F. Prevalence and audiological profiles of *GJB2* mutations in a large collective of hearing impaired patients/ W. F. Burke, A. Warnecke, A. Schöner-Heinisch [et al.] // *Hear. Res.* – 2016. – Vol. 333. – P. 77–86.
58. Bussé A. M. L. Assessment of hearing screening programmes across 47 countries or regions I: provision of newborn hearing screening / A. M. L. Bussé, A. R. Mackey, H. L. J. Hoeve [et al.] // *Int J Audiol.* – 2021. – Vol. 60(11). – P. 821–830.
59. Čada Z. Moderate sensorineural hearing loss is typical for DFNB16 caused by various types of mutations affecting the *STRC* gene / Z. Čada, D. Šafka Brožková, Z. Balatková [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 276(12). – P. 3353-3358.
60. Campbell D.A. A new locus for non-syndromal, autosomal recessive, sensorineural hearing loss (DFNB16) maps to human chromosome 15q21-q22 /

D. A. Campbell, D. P. McHale, K. A. Brown [et al.] // *J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 34(12). – P. 1015-1017.

61. Caprara G. A. Mechanotransduction in mammalian sensory hair cells / G. A. Caprara, A. W. Peng // *Mol Cell Neurosci.* – 2022. – Vol. 120. – P. 103706.

62. Carew P. Mild-moderate congenital hearing loss: secular trends in outcomes across four systems of detection / P. Carew, F. K. Mensah, G. Rance [et al.] // *Child Care Health Dev.* – 2018. – Vol. 44(1). – P. 71-82.

63. Centers for Disease Control. 2020 Annual Data Early Hearing Detection and Intervention (EHDI) Program. – URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/ehdi-data2020.html> (дата обращения: 01.12.2022)

64. Chan D. K. Connexin-26-associated deafness: phenotypic variability and progression of hearing loss / D. K. Chan, I. Schrijver, K. W. Chang // *Genet Med.* – 2010. – Vol. 12(3). – P. 174–181.

65. Chan D. K. *GJB2*-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype / D. K. Chan, K. W. Chang // *Laryngoscope.* – 2014. – Vol. 124(2). – e 34–53.

66. Chang E. H. The role of connexins in human disease / E. H. Chang, G. Van Camp, R.J. Smith // *Ear Hear.* – 2003. Vol. 24(4). – P. 314–23.

67. Chang K. W. Genetics of Hearing Loss – Nonsyndromic / Chang K. W. // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 48(6). – P. 1063–1072.

68. Chen P. Pathological mechanisms of connexin26-related hearing loss: Potassium recycling, ATP-calcium signaling, or energy supply? / P. Chen, W. Wu, J. Zhang [et al.] // *Front Mol Neurosci.* – 2022. – Vol. 15(15). – P. 976388.

69. Ching T. Y. C. Considering the impact of Universal Newborn Hearing Screening and early intervention on language outcomes for children with congenital hearing loss / T. Y. C. Ching, G. Leigh // *Hearing Balance Commun.* – 2020. – Vol. 18(4). – P. 215–224.

70. Cohn E. S. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss / E.S. Cohn, P. M. Kelley // *Am J Med Genet.* – 1999. – Vol. 89 (3). – P. 130-136.

71. Cryns K. A genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness / K. Cryns, E. Orzan, A. Murgia [et al.] // *J Med Genet.* – 2004. – Vol. 41 (3). – P. 147–154.

72. D'Aguillo C. Genetic screening as an adjunct to universal newborn hearing screening: literature review and implications for non-congenital pre-lingual hearing loss / C. D'Aguillo, S. Bressler, D. Yan [et al.] // *Int J Audiol.* – 2019. – Vol. 58(12). – P. 834-850.

73. D'Andrea P. Hearing loss: frequency and functional studies of the most common connexin26 alleles / P. D'Andrea, V. Veronesi, M. Bicego [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 296. – P. 685–691.

74. Dahl H. H. The contribution of *GJB2* mutations to slight or mild hearing loss in Australian elementary school children / H. H. Dahl, S. E. Tobin, Z. Poulakis [et al.] // *J Med Genet.* – 2006. – Vol. 43(11). – P. 850-855.

75. Dai P. The prevalence of the 235delC *GJB2* mutation in a Chinese deaf population / P. Dai, F. Yu, B. Han [et al.] // *Genet Med.* – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 283-289.

76. De Keulenaer S. Molecular diagnostics for congenital hearing loss including 15 deafness genes using a next generation sequencing platform / S. De Keulenaer, J. Hellemans, S. Lefever [et al.] // *BMC Med Genomics.* – 2012. – Vol. 5. – P. 17.

77. Del Castillo F. J. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes / F. J. Del Castillo, I. Del Castillo // *Front Mol Neurosci.* 2017;10:428 – 2017. – Vol. 10. – P. 428.

78. Del Castillo I. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe / I. Del Castillo, M. Morín, M. Domínguez-Ruiz [et al.] // *Hum Genet.* – 2022. – Vol. 141(3-4). – P. 683-696.

79. Denoyelle F. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene / F. Denoyelle, D. Weil, M. A. Maw [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 1997. – Vol. 6(12). – P. 2173-2177.

80. Denoyelle F. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling / F. Denoyelle, S. Marlin, D. Weil [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353(9161). – P. 1298-1303.

81. Dreyer B. Spectrum of USH2A mutations in Scandinavian patients with Usher syndrome type II / B. Dreyer, V. Brox, L. Tranebjaerg [et al.] // *Hum Mutat.* – 2008. – Vol. 29(3). – P. 451.

82. Dror A. A. Hearing impairment: a panoply of genes and functions / A. A. Dror, K. B. Avraham // *Neuron.* – 2010. – Vol. 68(2). – P. 293-308.

83. Eandi C. M. Targeted next generation sequencing in Italian patients with Usher syndrome: Phenotype-genotype correlations / C. M. Eandi, L. Dallorto, R. Spinetta [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7(1).

84. Edmond K. Universal Newborn Hearing Screening (UNHS) review group. Effectiveness of universal newborn hearing screening: A systematic review and meta-analysis / K. Edmond, S. Chadha, C. Hunnicutt [et al.] // *J Glob Health.* – 2022. Vol. 19(12). – P. 12006.

85. Feldmann D. Clinical evidence of the nonpathogenic nature of the M34T variant in the connexin 26 gene / D. Feldmann, F. Denoyelle, N. Loundon [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2004. Vol. 12(4). – P. 279-284.

86. Figueroa-Ildefonso E. Identification of Main Genetic Causes Responsible for Non-Syndromic Hearing Loss in a Peruvian Population \ Figueroa-Ildefonso E, Bademci G, Rajabli F [et al.] *Genes (Basel).* – 2019. Vol. 10(8). – P. 581.

87. Fitzpatrick E. M. Children with mild bilateral and unilateral hearing loss: Parents' reflections on experiences and outcomes / E. M. Fitzpatrick, V. Grandpierre, A. Durieux-Smith [et al.] // *Journal of Deaf Studies and Deaf Education.* – 2016. Vol. 21(1). – P. 34–43.

88. Fitzpatrick, E. M. Mild bilateral and unilateral hearing loss in childhood: A 20-year view of hearing characteristics, and audiological practices before and after newborn hearing screening / E. M. Fitzpatrick, J. Whittingham, A. Durieux-Smith // *Ear and Hearing*. – 2014. Vol. 35(1). – P. 10–18.

89. Francey L. J. Genome-wide SNP genotyping identifies the Stereocilin (*STRC*) gene as a major contributor to pediatric bilateral sensorineural hearing impairment / L.J. Francey, L.K. Conlin, H. E. Kadesch [et al.] // *Am J Med Genet A*. – 2012. Vol. 158A(2). – P. 298-308.

90. Fortnum H. M. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study / H. M. Fortnum, A. Q. Summerfield, D. H. Marshall [et al.] // *British Medical Journal*. – 2001. – Vol. 323. – P. 536-540.

91. Fu Y. Carrier frequencies of hearing loss variants in newborns of China: A meta-analysis / Fu Y, Zha S, Lü N, [et al.] // *J Evid Based Med*. – 2019. – Vol. 12(1). – P. 40-50.

92. Gallant E. Homozygosity for the V37I *GJB2* mutation in fifteen probands with mild to moderate sensorineural hearing impairment: further confirmation of pathogenicity and haplotype analysis in Asian populations / E. Gallant, L. Francey, E.A. Tsai [et al.] // *Am J Med Genet A*. – 2013. – Vol. 161A(9). – P. 2148-2157.

93. Gandía M. A novel splice-site mutation in the *GJB2* gene causing mild postlingual hearing impairment / M. Gandía, F. J. Del Castillo, F. J. Rodríguez-Álvarez [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(9). – P. e73566.

94. García, I. E. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome associated Cx26 mutants produce nonfunctional gap junctions but hyperactive hemichannels when co-expressed with wild type Cx43/ I. E. García, J. Maripillán, O. Jara [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. – 2015. – Vol. 135. – P. 1338–1347.

95. García I. E. Connexinopathies: a structural and functional glimpse / I. E. García, P. Prado, A. Pupo [et al.] // *BMC Cell Biol*. – 2016. – Vol. 17(1). – P. 17.

96. Garcia-Garcia G. Mutational screening of the USH2A gene in Spanish USH patients reveals 23 novel pathogenic mutations / G. Garcia-Garcia, M. J. Aparisi, T. Jaijo [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2011. – Vol. 6(1). – P. 65.
97. GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* – 2021. – Vol. 397(10278). – P. 996-1009.
98. Gopalarao D. Is hearing loss due to mutations in the Connexin 26 gene progressive? / D. Gopalarao, W. J. Kimberling, W. Jesteadt [et al.] // *Int J Audiol.* – 2008. – Vol. 47(1). – P. 11-20.
99. Green G. E. Genetic testing to identify deaf newborns/ G. E. Green, R. J. Smith, J. P. Bent [et al.] // *JAMA* 284:1245. . – 2000. – Vol. 284. – P. 1245.
100. Guilford P. A non-syndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q / P. Guilford, S. Ben Arab, S. Blanchard [et al.] // *Nat Genet.* – 1994. – Vol. 6(1). – P. 24-8.
101. Guo L. Concurrent hearing and genetic screening in a general newborn population / L. Guo, J. Xiang, L. Sun [et al.] // *Hum Genet.* – 2020. – Vol. 139(4). – P. 521-530.
102. Han S. Prevalence and Characteristics of *STRC* Gene Mutations (DFNB16): A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Han, D. Zhang, Y. Guo [et al.] // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12(12). – P. 707845.
103. Hilgert N. Phenotypic variability of patients homozygous for the *GJB2* mutation 35delG cannot be explained by the influence of one major modifier gene / N. Hilgert, M. J. Huentelman, A. Q. Thorburn [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2009. – Vol. 17(4). – P. 517–524.
104. Hoefsloot, L. H. EMQN Best Practice guidelines for diagnostic testing of mutations causing non-syndromic hearing impairment at the DFNB1 locus / L. H. Hoefsloot, A. F. Roux, M. Bitner-Glindzicz // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 21. – P. 1325–1329.

105. Hoppman N. Genetic testing for hearing loss in the United States should include deletion/duplication analysis for the deafness/infertility locus at 15q15.3 / N. Hoppman, U. Aypar, Pto Brodersen [et al.] // *Mol Cytogenet.* – 2013. – Vol. 6(1). – P. 19.
106. Hosoya M. Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single *GJB2* variant: Possibility of genetic modifiers / M. Hosoya, M. Fujioka, K. Nara [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 149. – P. 110840.
107. Huculak C. V37I connexin 26 allele in patients with sensorineural hearing loss: evidence of its pathogenicity / C. Huculak, H. Bruyere, T. N. Nelson [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2006. – Vol. 140(22). – P. 2394-400.
108. Idstad M. Childhood sensorineural hearing loss and adult mental health up to 43 years later: results from the HUNT study / M. Idstad, K. Tambs, L. Aarhus [et al.] // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 168.
109. Imtiaz A. ARNSHL gene identification: past, present and future / A. Imtiaz // *Mol Genet Genomics.* – 2022. – Vol. 297(5). – P. 1185-1193.
110. Ito T. Rapid screening of copy number variations in *STRC* by droplet digital PCR in patients with mild-to-moderate hearing loss / T. Ito, Y. Kawashima, T. Fujikawa [et al.] // *Hum Genome Var.* – 2019. – Vol. 6. – P. 41.
111. Ivanova M. E. Genetic screening of Russian Usher syndrome patients toward selection for gene therapy / M. E. Ivanova, V. N. Trubilin, D. S. Atarshchikov [et al.] // *Ophthalmic Genet.* – 2018. – Vol. 39(6). – P. 706-713.
112. Janecke A. R. Progressive hearing loss, and recurrent sudden sensorineural hearing loss associated with *GJB2* mutations - phenotypic spectrum and frequencies of *GJB2* mutations in Austria / A. R. Janecke, A. Hirst-Stadlmann, B. Günther [et al.] // *Hum Genet.* – 2002. – Vol. 111(2). – P. 145-153.
113. Jiang H. A novel compound heterozygous mutation in the *GJB2* gene is associated with non-syndromic hearing loss in a Chinese family / H. Jiang, Y. Niu, L. Qu [et al.] // *Biosci Trends.* – 2018. – Vol. 12(5). – P. 470-475.

114. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 106(4). – P. 798-817.
115. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120(4). – P. 898-921.
116. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs // *The Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. – 2019. – Vol. 4(2). – P. 1-44.
117. Kelsell D. P. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness / D. P. Kelsell, J. Dunlop, H. P. Stevens [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 387(6628). – P. 80-83.
118. Kenna M. A. Audiologic phenotype and progression in *GJB2* (Connexin 26) hearing loss / M. A. Kenna, H. A. Feldman, M. W. Neault M.W. [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2010. – Vol. 136(1). – P. 81-87.
119. Kim, S. Y. Prevalence of p.V37I variant of *GJB2* in mild or moderate hearing loss in a pediatric population and the interpretation of its pathogenicity / S. Y. Kim, G. Park, K. H. Han [et al.] // *PLoS One*. – 2013. - Vol. 8. – P. e61592.
120. Kim B. J., Significant Mendelian genetic contribution to pediatric mild-to-moderate hearing loss and its comprehensive diagnostic approach / B. J. Kim, D. Y. Oh, J. H. Han [et al.] // *Genet. Med*. – 2022. – Vol. – 22. – P. 1119–1128.
121. Knijnenburg J. A homozygous deletion of a normal variation locus in a patient with hearing loss from non-consanguineous parents / J. Knijnenburg, S. A. Oberstein, K. Frei [et al.] // *J Med Genet*. – 2009. – Vol. 6(6). – P. 412-417.
122. Koohiyani M. Genetics of hearing loss in North Iran population: an update of spectrum and frequency of *GJB2* mutations / M. Koohiyani, F. Azadegan-Dehkordi, F. Koohian [et al.] // *J Audiol Otol*. – 2019. – Vol. 23(4). – P. 175-180.
123. Korver A. M. Congenital hearing loss / A. M. Korver, R. J. Smith, G. Van Camp [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. 2017. – Vol. 3. – P. 16094.

124. Kremer H. Hereditary hearing loss; about the known and the unknown / H. Kremer // *Hear. Res.* – 2019. – V.376. – P.58–68.
125. Kurtulgan K. H. The analysis of *GJB2*, *GJB3*, and *GJB6* gene mutations in patients with hereditary non-syndromic hearing loss living in Sivas / K. H. Kurtulgan, E. E. Altuntaş, M. E. Yıldırım [et al.] // *J Int Adv Otol.* – 2019. – Vol. 15(3). – P. 373-378.
126. Lanzieri T. M. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection / T. M. Lanzieri, W. Chung, M. Flores [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 139. – P. e20162610.
127. Leijendeckers J. M. Audiometric characteristics of *USH2A* patients / J. M. Leijendeckers, R. J. E. Pennings, A. F. M. Snik [et al.] // *Audiol Neurotol.* – 2009. – Vol. 14. – P. 223-231.
128. Lenassi E. Clinical heterogeneity in a family with mutations in *USH2A* // E. Lenassi, A. G. Robson, L. M. Luxon [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133(3). – P. 352-355.
129. Lewis D. E. Where do we go from here? Some messages to take forward regarding children with mild bilateral and unilateral hearing loss / D. E. Lewis // *Lang Speech Hear Serv Sch.* – 2020. – Vol. 51(1). – P. 98-102.
130. Liu X. Z. Audiological features of *GJB2* (connexin 26) deafness / X. Z. Liu, A. Pandya, S. Angeli [et al.] // *Ear Hear.* – 2005. – Vol. 26(3). – P. 361-369.
131. Lutman M. E. Screening for neonatal hearing defects European consensus statement / M. E. Lutman, F. Grandori // *Eur. J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 158(2). – P. 95-96.
132. Maeda S. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution / S. Maeda, S. Nakagawa, M. Suga [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 458(7238). – P. 597-602.
133. Mammano F. Inner Ear Connexin Channels: Roles in Development and Maintenance of Cochlear Function / F. Mammano // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2019. – Vol. 9(7). – P. a033233.

134. Marková S. P. *STRC* gene mutations, mainly large deletions, are a very important cause of early-onset hereditary hearing loss in the Czech Population / S. P. Marková, D. Š. Brožková, P. Laššuthová P. [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2018. – Vol. 22(2). – P. 127-134.
135. Marlin S. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children / S. Marlin, E. N. Garabédian, G. Roger [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2001. – Vol.127. – P. 927-933.
136. Marlin S. *GJB2* and *GJB6* mutations: genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients / S. Marlin, D. Feldmann, H. Blons [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2005. – Vol. 131(6). – P. 481-487.
137. Martínez A.D., Acuña R, Figueroa V, Maripillan J, Nicholson B. Gap-junction channels dysfunction in deafness and hearing loss. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(2):309-22.
138. Martini A. Achievements of the European working group on genetics of hearing impairment / A. Martini, M. Mazzoli // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 1999. – Vol. 49 Suppl 1. – P. S155-158.
139. McGovern M. M. Multiple supporting cell subtypes are capable of spontaneous hair cell regeneration in the neonatal mouse cochlea / M.M. McGovern, M. R. Randle, C. L. Cuppini [et al.] // *Development*. – 2019. – Vol. 146(4). – P. dev171009.
140. McGrath J. Stereocilia morphogenesis and maintenance through regulation of actin stability / J. McGrath, P. Roy, B. J. Perrin // *Semin Cell Dev Biol*. – 2017. – Vol. 65. – P. 88-95.
141. Mehl A. L. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening / A. L. Mehl, V. Thomson // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109. – P. e7.
142. Mei L. A deafness mechanism of digenic *Cx26 (GJB2)* and *Cx30 (GJB6)* mutations: Reduction of endocochlear potential by impairment of heterogeneous gap junctional function in the cochlear lateral wall / L. Mei, J. Chen, L. Zong [et al.] // *Neurobiol Dis*. – 2017. – Vol. 108. – P. 195-203.

143. Mikstiene V. The high frequency of *GJB2* gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population / V. Mikstiene, A. Jakaitiene, J. Byckova [et al.] // *BMC Genet.* – 2016. – Vol. 17. – P. 45.
144. Mizutari K. High prevalence of CDH23 mutations in patients with congenital high-frequency sporadic or recessively inherited hearing loss / K. Mizutari, H. Mutai, K. Namba [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2015. – Vol. 10(1). – P. 60.
145. Morell R. J. Mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness / R. J. Morell, H. J. Kim, L. J. Hoo [et al.] // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339(21). – P. 1500-1505.
146. Morton C. C. Newborn hearing screening – a silent revolution / C. C. Morton, W. E. Nance // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354(20). – P. 2151-2164.
147. Mueller R. F. Congenital non-syndromal sensorineural hearing impairment due to connexin 26 gene mutations--molecular and audiological findings / R. F. Mueller, A. Nehammer, A. Middleton [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 1999. – Vol. 50(1). – P. 3-13.
148. Murgia A. Cx26 deafness: mutation analysis and clinical variability / A. Murgia, E. Orzan, R. Polli [et al.] // *J Med Genet.* – 1999. – Vol. 36(11). – P. 829-832.
149. Neumann K. Newborn and Infant hearing screening facing globally growing numbers of people suffering from disabling hearing loss / K. Neumann, Sh. Chadha, G. Tavartkiladze [et al.] // *Int. J. Neonatal Screen.* – 2019. – Vol. 5(1). – P. 7.
150. Nishio S. Y. Frequency of the *STRC-CATSPER2* deletion in *STRC*-associated hearing loss patients / S. Y. Nishio, S. I. Usami // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 634.
151. Norris V. W. Does universal newborn hearing screening identify all children with *GJB2* (Connexin 26) deafness? Penetrance of *GJB2* deafness / V. W. Norris, K. S. Arnos, W. D. Hanks [et al.] // *Ear Hear.* – 2006. – Vol. 27(6). – P. 732-741
152. Orzan E. Molecular genetics applied to clinical practice: the Cx26 hearing impairment / E. Orzan, R. Polli, M. Martella [et al.] // *Br J Audiol.* – 1999. – Vol. 33(5). – P. 291-295.

153. Pagarkar W. Late postnatal onset of hearing loss due to *GJB2* mutations / W. Pagarkar, M. Bitner-Glindzicz, J. Knight [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 70(6). – P. 1119-1124.
154. Pandya A. Frequency and distribution of *GJB2* (connexin 26) and *GJB6* (connexin 30) mutations in a large North American repository of deaf probands / A. Pandya, K. S. Arnos, X. J. Xia [et al.] // *Genet Med.* – 2003. – Vol. 5(4). – P. 295-303.
155. Parker M. J. Population-based genetic study of childhood hearing impairment in the Trent Region of the United Kingdom / M. J. Parker, H. M. Fortnum, I. D. Young [et al.] // *Audiology.* – 2000. – Vol. 39. – P. 226-231.
156. Parker M. Genetic investigations in childhood deafness / M. Parker, M. Bitner-Glindzicz // *Arch Dis Child.* – 2015. - Vol. 100. – P. 271–278.
157. Pennings R. J. *USH2A* mutation analysis in 70 Dutch families with Usher syndrome type II / R. J. Pennings, H. Te Brinke, M. D. Weston [et al.] // *Hum Mutat.* – 2004. – Vol. 24(2). – P. 185.
158. Pérez-Carro R. Unravelling the pathogenic role and genotype-phenotype correlation of the *USH2A* p.(Cys759Phe) variant among Spanish families / R. Pérez-Carro, F. Blanco-Kelly, L. Galbis-Martínez [et al.] // *PLoS One.* – 2018. -Vol. 13(6). – P. e0199048.
159. Pieke-Dahl S. Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II in a Dutch population / S. Pieke-Dahl, A. van Aarem, A. Dobin [et al.] // *J Med Genet.* – 1996. – Vol. 33(9). – P. 753-757.
160. Plevova P. *STRC* deletion is a frequent cause of slight to moderate congenital hearing impairment in the Czech Republic / P. Plevova, M. Paprskarova, P. Tvrda [et al.] // *Otol Neurotol.* – 2017. – Vol. 38(10) – P. e393-e400.
161. Pollak A. M34T and V37I mutations in *GJB2* associated hearing impairment: evidence for pathogenicity and reduced penetrance / A. Pollak, A. Skórka, M. Mueller-Malesińska [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2007. – Vol. 143A(21). – P. 2534-2543.

162. Posukh O. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population / O. Posukh, N. Pallares-Ruiz, V. Tadinova [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 12.
163. Primignani P. Analysis of the GJB2 and GJB6 genes in Italian patients with nonsyndromic hearing loss: frequencies, novel mutations, genotypes, and degree of hearing loss / P. Primignani, L. Trotta, P. Castorina [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* - 2009. – Vol. 13. – P. 209–217.
164. Putcha G. V. A multicenter study of the frequency and distribution of GJB2 and GJB6 mutations in a large North American cohort / G. V. Putcha, B. A. Bejjani, S. Bleoo [et al.] // *Genet Med.* – 2007. – Vol. 9(7). – P. 413–426.
165. Ravecca F. Cx26 gene mutations in idiopathic progressive hearing loss / F. Ravecca, S. Berrettini, F. Forli [et al.] // *J Otolaryngol.* - 2005. – Vol. 34(2). – P. 126-134.
166. Reisser C. F. Hearing loss in Usher syndrome type II is nonprogressive / C. F. Reisser, W. J. Kimberling, C. R. Otterstedde // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2002. – Vol. 111(12 Pt 1). – P. 1108-1111.
167. Richards S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17(5). – P. 405-424.
168. Richardson G. P. Hair-bundle links: genetics as the gateway to function / G. P. Richardson, C. Petit // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2019. – Vol. 9(12). – P. a033142.
169. Russ S. A. Epidemiology of congenital hearing loss in Victoria, Australia / R. A. Russ, Z. Poulakis, M. Barker [et al.] // *Int J Audiol.* – 2003. – Vol. 42(7). – P. 385-390.
170. Sadeghi M. Audiological findings in Usher syndrome types IIa and II (non-IIa) / A. M. Sadeghi, E. S. Cohn, W. J. Kelly [et al.] // *Int J Audiol.* – 2004. – Vol. 43(3). – P. 136-43.

171. Sadeghi A. M. Expressivity of hearing loss in cases with Usher syndrome type IIA / A. M. Sadeghi, E. S. Cohn, W. J. Kimberling [et al.] // *Int J Audiol.* – 2013. – Vol. 52(12). – P. 832-837.
172. Safieddine S. The auditory hair cell ribbon synapse: from assembly to function / S. Safieddine, A. El-Amraoui, C. Petit // *Annu Rev Neurosci.* – 2012. – Vol. 35. – P. 509-28.
173. Safka Brozkova D. Spectrum and frequencies of non GJB2 gene mutations in Czech patients with early non-syndromic hearing loss detected by gene panel NGS and whole-exome sequencing / D. Safka Brozkova, S. Poisson Marková, A. U. Mészárosová [et al.] // *Clin Genet.* – 2020. – Vol. 98(6). – P. 548-554.
174. Seeman P. Spectrum and frequencies of mutations in the GJB2 (Cx26) gene among 156 Czech patients with pre-lingual deafness / P. Seeman, M. Malíková, D. Rasková [et al.] // *Clin Genet.* – 2004. – Vol. 66(2). – P. 152-157.
175. Shatokhina O. Spectrum of genes for non-GJB2-related non-syndromic hearing loss in the Russian population revealed by a targeted deafness gene panel / O. Shatokhina, N. Galeeva, A. Stepanova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. – Vol. 23(24) - P. 15748.
176. Shearer A. E. Massively parallel sequencing for genetic diagnosis of hearing loss: the new standard of care / A. E. Shearer, R. J. Smith // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015. – Vol. 153. – P. 175–182.
177. Shearer A. E. Newborn hearing screening working group of the national coordinating center for the regional genetics networks. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children / A. E. Shearer., J. Shen, S. Amr. [et al.] // *Genet Med.* – 2019. – Vol. 21(11). – P. 2614-2630.
178. Shen N. Association between the p.V37I variant of GJB2 and hearing loss: a pedigree and meta-analysis / N. Shen, J. Peng, X. Wang [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(28). – P. 46681-46690.

179. Shinagawa J. Gaploptype analysis of GJB2 mutations: founder effect or mutational hot spot? / J. Shinagawa, H. Moteki, S. Y. Nishio [et al.] // *Genes (Basel)*. 2020. - Vol. 11(3). – P. 250.
180. Simi A. Audiologic phenotype and progression in pediatric STRC-related autosomal recessive hearing loss / A. Simi, J. Perry, E. Schindler [et al.] // *Laryngoscope*. – 2021. - Vol. 131(12). – P. E2897-E2903.
181. Sininger Y. S. The case for early identification of hearing loss in children / Y. S. Sininger, K. J. Doyle, J. K. Moore // *Ped Clin North Amer*. – 1999. – Vol. 46(1). – P. 1–14.
182. Sininger Y. S. Auditory development in early amplified children: factors influencing auditory-based communication outcomes in children with hearing loss / Y. S. Sininger, A. Grimes, E. Christensen // *Ear and Hearing*. – 2010. – Vol. 31(2). – P. 166–185.
183. Sloan-Heggen C. M. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss / C. M. Sloan-Heggen, A. O. Bierer, A. E. Shearer [et al.] // *Hum Genet*. – 2016. – Vol. 135(4). – P. 441-450.
184. Sloan-Heggen C. M. Navigating genetic diagnostics in patients with hearing loss / C. M. Sloan-Heggen, R. J. Smith // *Curr Opin Pediatr*. – 2016. – Vol. 28(6). – P. 705-712.
185. Snoeckx R. L. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study / R. L. Snoeckx, P. L. Huygen, D. Feldmann [et al.] // *Am.J. Hum. Genet*. - 2005. - Vol. 77. - P.945-957.
186. Sobe T. High frequency of the deafness-associated 167delT mutation in the connexin 26 (GJB2) gene in Israeli Ashkenazim / T. Sobe, P. Erlich, A. Berry [et al.] // *Am J Med Genet*. – 1999. – Vol. 86. – 499-500.
187. Sommen M. DNA diagnostics of hereditary hearing loss: a targeted resequencing approach combined with a mutation classification system / M. Sommen, I. Schrauwen, G. Vandeweyer [et al.] // *Hum Mutat*. – 2016. – Vol. 37(8). – P. 812-819.

188. Souissi A. Novel pathogenic mutations and further evidence for clinical relevance of genes and variants causing hearing impairment in Tunisian population / A. Souissi, M. Ben Said, I. Ben Ayed [et al.] // *J Adv Res.* – 2021. - Vol. 31. – P. 13-24.
189. Steele-Stallard H. B. Screening for duplications, deletions and a common intronic mutation detects 35% of second mutations in patients with USH2A monoallelic mutations on Sanger sequencing / H. B. Steele-Stallard, P. Le Quesne Stabej, E. Lenassi [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2013. - Vol. 8(1)/. - P. 122.
190. Stenson P. D. The human gene mutation database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine / P. D. Stenson, M. Mort, E. V. Ball [et al.] // *Hum Genet.* – 2014. - Vol. 133(1). – P. 1–9.
191. Stenson P. D. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies / P. D. Stenson, M. Mort, E. V. Ball [et al.] // *Hum Genet.* 2017. - Vol. 136(6). – P. 665-677
192. Stinckens C. Longitudinal phenotypic analysis in patients with connexin 26 (GJB2) (DFNB1) and connexin 30 (GJB6) mutations / C. Stinckens, H. Kremer, E. van Wijk [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004. - Vol. 113(7). – P. 587-93.
193. Tharpe A. M. Management of children with mild, moderate, and moderately severe sensorineural hearing loss / A. M. Tharpe, S. Gustafson // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2015. - Vol. 48(6). – P. 983-994.
194. Toms M. Usher syndrome: clinical features, molecular genetics and advancing therapeutics M. Toms, W. Pagarkar, M. Moosajee // *Ther Adv Ophthalmol.* – 2020. - Vol. 12. – P. 2515841420952194.
195. Tueller S. J. Maternal anxiety associated with newborn hearing screening / S. J. Tueller, K. R. White // *J. Early Hear. Detec. Interven.* – 2016. – Vol. 1. – P. 87-92.
196. van Aarem A. Stable and progressive hearing loss in type 2A Usher's syndrome / A. van Aarem, A. J. L. G. Pinckers, W. J. Kimberling [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1996. - Vol. 105(12). – P. 962-967.

197. van Camp G. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity / G. van Camp G, P. J. Willems, R. J. Smith // *Am J Hum Genet.* – 1997. - Vol. 60(4). – P. 758-64.
198. van Camp G. Hereditary Hearing Loss Homepage / G. van Camp, R. J. H. Smith. — URL: <https://hereditaryhearingloss.org>. (Дата обращения: 01.12.2022)
199. Verpy E. Stereocilin-deficient mice reveal the origin of cochlear waveform distortions / E. Verpy, D. Weil, M. Leibovici [et al.] // *Nature.* - 2008. - Vol. 456(7219). – P. 255-258.
200. Verpy E. Stereocilin connects outer hair cell stereocilia to one another and to the tectorial membrane / E. Verp, M. Leibovici, N. Michalski [et al.] // *J Comp Neurol.* - 2011. - Vol. 519(2). – P. 194-210.
201. Villamar M. Deafness locus DFNB16 is located on chromosome 15q13-q21 within a 5-cM interval flanked by markers D15S994 and D15S132 / M. Villamar, I. del Castillo, N. Valle [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 1999. - Vol. 64(4). – P. 1238-41.
202. Vona B. DFNB16 is a frequent cause of congenital hearing impairment: implementation of STRC mutation analysis in routine diagnostics / B. Vona, M. A. Hofrichter, C. Neuner [et al.] // *Clin. Genet.* – 2015. - Vol. 87. – P. 49–55.
203. Wake M. Slight/Mild Sensorineural Hearing Loss in Children / M. Wake, S. Tobin, B. Cone-Wesson [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. - Vol. 118. – P. 1842-1851.
204. Walker E. A. Evidence-Based Practices and Outcomes for Children with Mild and Unilateral Hearing Loss / E. A. Walker // *Lang Speech Hear Serv Sch.* – 2020. - Vol. 51(1). – P. 1-4.
205. Wang J. Academic, behavioural and quality of life outcomes of slight to mild hearing loss in late childhood: a population-based study / J. Wang, J. Quach, V. Sung [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2019. - Vol. 104(11). – P. 1056-1063.
206. Wang Q. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China / Q. Wang, J. Xiang, J. Sun [et al.] // *Genet Med.* – 2019. - Vol. 21(10). – P. 2231-2238.

207. Wang X. Children with GJB2 gene mutations have various audiological phenotypes / X. Wang, L. Huang, X. Zhao [et al.] // *Biosci Trends*. – 2018. - Vol. 12(4). – P. 419-425.
208. World Health Organization. World report on hearing. Geneva: WHO; 2020. - URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032767> (Дата обращения: 01.12.2022).
209. World Health Organization. Hearing screening: considerations for implementation. Geneva: WHO; 2021. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032767> (Дата обращения: 01.12.2022).
210. Wood S.A. Effectiveness of targeted surveillance to identify moderate to profound permanent childhood hearing impairment in babies with risk factors who pass newborn screening / S.A. Wood, A.C. Davis, G.J. Sutton // *Int. J. Audiol.* – 2013. – Vol. 52(6). – P. 394–399.
211. Yokota Y. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions / Y. Yokota, H. Moteki, S. Y. Nishio [et al.] // *Sci. Rep.* 2019. – Vol. 9(1). – P. 4408.
212. Yoshinaga-Itano C. Language of early-and later-identified children with hearing loss / C. Yoshinaga-Itano, A. L. Sedey, D. K. Coutler [et al.] // *Pediatrics*. – 1998. - Vol. 5. – P. 1161–1171.
213. Yu X. Molecular epidemiology of Chinese Han deaf patients with bi-allelic and mono-allelic GJB2 mutations / X. Yu, Y. Lin, J. Xu [et al.] // *Orphanet J Rare Dis*. – 2020. - Vol. 15(1). – P. 29.
214. Zazo-Seco C. The diagnostic yield of whole-exome sequencing targeting a gene panel for hearing impairment in The Netherlands / C. Zazo-Seco, M. Wesdorp, I. Feenstra [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 25. – P. 308–314.
215. Zelante L. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans

/ L. Zelante, P. Gasparini, X. Estivill [et al.] // Hum Mol Genet. – 1997. - Vol. 6(9). – P. 1605-1609.

216. Zhao F. F. Phenotype-genotype correlation in 295 Chinese deaf subjects with biallelic causative mutations in the GJB2 gene / F. F. Zhao, Y. B. Ji, D. Y. Wang [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers. - 2011. - Vol. 15. - P. 619–625.

217. Zonta F. Molecular dynamics simulations highlight structural and functional alterations in deafness-related M34T mutation of connexin 26 / F. Zonta, D. Buratto, C. Cassini [et al.] // Front Physiol. – 2014. - Vol. 5. – P. 85.

Приложение 1

Распределение числа пациентов с разными *GJB2*-генотипами
по степени нарушения слуха

Группа/Генотип	I	II	III	Всего
Всего	54	65	46	165
ИМ_2 (всего)	11	43	33	87
ИМ_2 - 35delG x2	8	28	25	61
ИМ_2 - другие	3	15	8	26
35delG(;)-23+1G>A	1	6	3	10
35delG(;) _{313_326} del14	1	3	1	5
35delG(;) ₂₃₅ delC	1	1	2	4
-23+1G>A(;) _{313_326} del14		1	1	2
-23+1G>A(;)-23+1G>A		1		1
-23+1G>A(;) ₂₃₅ delC		1		1
-23+1G>A(;) ₁₆₇ delT		1		1
₂₃₅ delC(;) ₁₆₇ delT			1	1
35delG(;) _{del(GJB2-D13S175)}		1		1
ИМ_1 (всего)	25	13	11	49
ИМ_1 – Met34Thr	11	5	3	19
35delG(;) _{Met34Thr}	10	5	3	18
-23+1G>A(;) _{Met34Thr}	1			1
ИМ_1 – Val37Ile	9	1	0	10
35delG(;) _{Val37Ile}	8	1		9
-23+1G>A(;) _{Val37Ile}	1			1
ИМ_1 – Leu90Pro	5	4	2	11
35delG(;) _{Leu90Pro}	3	2	1	6
-23+1G>A(;) _{Leu90Pro}	1	1		2
_{313_326} del14(;) _{Leu90Pro}	1		1	2
_{31_68} del37(;) _{Leu90Pro}		1		1
ИМ_1 – другие	0	3	6	9
35delG(;) _{358_360} delGAG		1	2	3
35delG(;) _{Arg32Gly}			1	1
35delG(;) _{Arg184Pro}			1	1
35delG(;) _{Val27Ile;Glu114Gly}			1	1
-23+1G>A(;) _{Arg184Pro}			1	1
-23+1G>A(;) _{Thr186Lys}		1		1
₂₃₅ delC(;) _{358_360} delGAG		1		1

ИМ_0 (всего)	18	9	2	29
ИМ_0 - Met34Thr x2	9	3		12
ИМ_0 - Met34Thr;Val37Ile	4	4		8
ИМ_0 - другие	5	2	2	9
Met34Thr(;);Arg127His;Gly160Ser	1			1
Met34Thr(;);Arg165Trp	1			1
Met34Thr(;);358_360delGAG		1	1	2
Arg184Gln(;);358_360delGAG			1	1
Val37Ile(;);Val37Ile	1			1
Val37Ile(;);Leu90Pro	1			1
Leu90Pro(;);Leu90Pro	1			1
Leu90Pro(;);Val153Ile		1		1

Приложение 2

Клинико-аудиологические характеристики пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью, обусловленной патологическими вариантами в гене *STRC*

№ п/п	Пол	Год рождения	Семейный анамнез	Возраст диагностики	Возраст генетического обследования	Результаты аудиологического скрининга*	Средний порог слышимости правое/левое ухо, дБ	<i>STRC</i> -аллель 1 (NM_153700.2)	<i>STRC</i> -аллель 2 (NM_153700.2)	Варианты последовательности**	Профиль аудиограммы
1	Ж	1983	-	15 л	33 л	-	46/47	c.4402C>T (p.Arg1468Term)	Deletion 1	P/P	неспецифический
2	Ж	1999	-	8 л	18 л	-	45/45	c.2171_2174delTTTG (p.Val724Glyfs*6)	Deletion 1	P/P	горизонтальный
3	Ж	2000	-	6 л	17 л	-	45/50	Deletion 1	Deletion 2	P/P	пологонисходящий
4	М	1990	+	14 л	29 л	-	34/41	Deletion 1	Deletion 1	P/P	горизонтальный
5	М	1987	+	18 л	32 л	-	45/43	Deletion 1	Deletion 1	P/P	неспецифический
6	М	1992	+	14 л	27 л	-	51/51	Deletion 1	Deletion 1	P/P	пологонисходящий
7	М	2001	-	7 л	18 л	-	40/45	c.4057C>T (p.Gln1353Term)	Deletion 1	P/P	неспецифический
8	М	2004	-	8 л	14 л	-	43/41	Deletion 1	Deletion 1	P/P	неспецифический
9	М	2008	+	8 л	8 л	не проводился	41/41	c.4402C>T (p.Arg1468Term)	Deletion 1	P/P	неспецифический
10	М	2009	+	7 л	7 л	прошел	43/43	c.4402C>T (p.Arg1468Term)	Deletion 1	P/P	неспецифический
11	М	2019	+	3 м	3 м	прошел	35/40	c.4402C>T (p.Arg1468Term)	Deletion 1	P/P	не выполнялась
12	М	1969	+	48 л	48 л	-	32/27	c.4399G>A (p.Val1467Ile)	Deletion 1	US/P	крутонисходящий
13	Ж	2009	-	6 л	9 л	не проводился	46/45	Deletion 1	Deletion 5	P/LP	горизонтальный
14	Ж	2009	-	6 л	10 л	не проводился	45/56	Deletion 1	Deletion 1	P/P	неспецифический
15	Ж	2011	-	5 л	6 л	не проводился	51/53	Deletion 1	Deletion 1	P/P	горизонтальный
16	М	2011	-	5 л	6 л	не проводился	46/45	Deletion 1	Deletion 4	P/LP	горизонтальный
17	М	2012	+	3 л	3 л	не прошёл	45/46	Deletion 1	Deletion 1	P/P	горизонтальный

18	Ж	2009	+	6 л	6 л	не проводился	43/47	Deletion 1	Deletion 1	P/P	неспецифический
19	Ж	2012	-	5 л	5 л	не проводился	42/42	c.2171_2174delTTTG (p.Val724Glyfs*6)	Deletion 4	P/LP	неспецифический
20	М	2012	-	6 л	7 л	не прошел	47/46	Deletion 1	Deletion 1	P/P	пологонисходящий
21	М	2012	-	6 л	7 л	не проводился	50/43	Deletion 1	Deletion 1	P/P	неспецифический
22	М	2012	-	6 л	6 л	не проводился	44/45	c.5275C>T: p.Arg1759Term	Deletion 3	P/LP	горизонтальный
23	Ж	2017	-	6 м	24 м	не прошёл	35/30	c.2171_2174delTTTG (p.Val724Glyfs*6)	Deletion 1	P/P	не выполнялась
24	М	2018	-	6 м	12 м	не прошёл	35/40	c.2171_2174delTTTG (p.Val724Glyfs*6)	Deletion 1	P/P	не выполнялась
25	М	2009	+	5 л	10 л	не проводился	46/47	Deletion 1	Deletion 4	P/LP	неспецифический
26	Ж	2004	+	8 л	15 л	не проводился	43/45	Deletion 1	Deletion 4	P/LP	неспецифический
27	М	2009	+	6 л	6 л	не проводился	55/55	c.4765G>A (p.Val1589Ile)	Deletion 1	US/P	горизонтальный
28	Ж	2018	-	5 м	5 м	не прошёл	45/45	Deletion 1	Deletion 1	P/P	не выполнялась
29	М	2008	-	6 л	8 л	не проводился	35/40	Deletion 1	Deletion 4	P/LP	горизонтальный
30	М	2011	-	4 л	5 л	не прошёл	46/45	c.2171_2174delTTTG (p.Val724Glyfs*6)	Deletion 1	P/P	горизонтальный

* «-» - рожден до внедрения универсального аудиологического скрининга

** P – патогенный; LP – вероятно патогенный; US – неопределённое значение

Приложение 3

Клинико-аудиологические характеристики пациентов с врожденной сенсоневральной тугоухостью, обусловленной патологическими вариантами в гене *USH2A*

№ п/п	Пол	Год рождения	Семейный анамнез	Возраст диагностики	Возраст генетического обследования	Результаты аудиологического скрининга*	Средний порог слышимости правое/левое ухо, дБ	<i>USH2A</i> -аллель 1	<i>USH2A</i> -аллель 2	Профиль аудиограммы
1	М	2017	-	5 м	1 г	Не прошел	60/65	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	c.14365C>T (p.Gln4789Ter)	не выполнялась
2	Ж	2017	-	9 м	1 г	Не прошел	50/50	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	горизонтальный
3	М	2016	-	5 м	1 г	Не прошел	55/60	c.12234_12235del (p.Asn4079Trpfs*19)	c.12234_12235del (p.Asn4079Trpfs*19)	пологонисходящий
4	М	2015	+	8 м	5 г	Не прошел	60/60	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	не выполнялась
5	Ж	2013	+	9 м	5 г	Не прошел	55/53,75	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	c.7121-?_7303+?del (del ex38)	неспецифический
6	М	2010	-	4 г	7 г	Не проводился	65/66,25	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	не выполнялась
7	Ж	2008	-	1 м	9 г	Не прошел	58,75/61,25	c.11864G>A (p.Trp3955Ter)	c.1606T>C (p.Cys536Arg)	горизонтальный
8	Ж	1975	-	4 г	43 г	-	63,75/62,5	c.13374del (p.Glu4458fs)	c.12601G>T (p.Gly4201Ter)	не выполнялась

* «-» - рожден до внедрения универсального аудиологического скрининга