

Этиологический спектр врожденной глухоты и его значение в кохlearной имплантации

Д. Д. Каляпин¹, С. Б. Сугарова¹, В. Е. Кузовков¹, А. С. Лиленко¹, Ю. С. Преображенская¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Санкт-Петербург, 190013, Россия
(Директор – засл. врач РФ, акад. РАН, профессор Ю. К. Янов)

Congenital deafness etiologic spectrum and its importance in cochlear implantation

D. D. Kalyapin¹, S. B. Sugarova¹, V. E. Kuzovkov¹, A. S. Lilenko¹, Yu. S. Preobrazhenskaya¹

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, 190013, Russia

В рамках современной оториноларингологии проблема врожденной глухоты занимает особое место, важность которого не вызывает сомнений во всем мире. За последние годы медицина добилась значительного успеха в вопросах лечения и реабилитации пациентов, родившихся глухими. Однако даже такие передовые хирургические и реабилитационные методы, как кохlearная имплантация, выполненная в раннем детском возрасте, в некоторых ситуациях не позволяет достигнуть оптимальных результатов слухоречевой, психологической, социальной реабилитации пациентов, удовлетворять всем их требованиям и ожиданиям. Гетерогенность получаемых результатов следует объяснить этиологическим разнообразием врожденной глухоты. Согласно данным наших иностранных коллег, наиболее значимыми в вопросах этиологии врожденной глухоты являются инфекционные и генетические факторы. Однако в нашей стране отсутствуют убедительные сведения об этиологическом профиле глухих с рождения пациентов, которые являются кандидатами на выполнение кохlearной имплантации. С июля 2018 года на базе СПб НИИ ЛОР было начато исследование этиологии врожденной глухоты у кандидатов на выполнение кохlearной имплантации раннего детского возраста. В этой статье мы представляем самые первые результаты нашего этиологического поиска.

Ключевые слова: глухота, врожденная глухота, кохlearная имплантация, этиология глухоты.

Для цитирования: Каляпин Д. Д., Сугарова С. Б., Кузовков В. Е., Лиленко А. С., Преображенская Ю. С. Этиологический спектр врожденной глухоты и его значение в кохlearной имплантации. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):41–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-41-45>

Congenital deafness plays a special part in the present-day otorhinolaryngology, its importance is globally recognized. In the recent years, medicine has greatly succeeded in the treatment and rehabilitation of patients born deaf. However, even such advanced surgical and rehabilitation methods as cochlear implantation performed in early childhood, in some situations, does not make it possible to achieve optimal results of oral speech, psychological, social rehabilitation of patients, to meet all their requirements and expectations. The heterogeneity of the results is explained by the etiological diversity of congenital deafness. According to our foreign colleagues, infectious and genetic factors are the most significant in the etiology of congenital deafness. However, in our country there is no reliable information about etiological profile of the patients born deaf who seek cochlear implantation. In July 2018, a study of congenital deafness etiology in the candidates for cochlear implantation of toddlers was started in the premises of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. In this article, we present the first results of our etiological search.

Keywords: deafness, congenital deafness, cochlear implantation, deafness etiology.

For citation: Kalyapin D. D., Sugarova S. B., Kuzovkov V. E., Lilenko A. S., Preobrazhenskaya Yu. S. Congenital deafness etiologic spectrum and its importance in cochlear implantation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):41–45. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-41-45>

На сегодняшний день кохлеарная имплантация, выполненная в раннем детском возрасте, является оптимальным способом слухоречевой реабилитации пациентов с врожденной глухотой [1, 2]. Однако получаемые во всем мире результаты этой программы оказываются гетерогенными. Встречаются случаи, при которых удовлетворить все потребности и ожидания пациентов не удается [3].

В случае приобретенной глухоты такую гетерогенность можно объяснить различной природой основного действующего фактора или заболевания, которое, собственно, и вызвало глухоту, и, соответственно, разными механизмами формирования тугоухости. Более того, знание этиологии помогает специалистам разработать индивидуальный подход к ведению пациентов на каждом из этапов кохлеарной имплантации: хирургическом, аудиологическом, педагогическом [4]. В современных реалиях в России у пациентов с врожденной глухотой, которые являются кандидатами на выполнение кохлеарной имплантации, какой-либо дифференциальный подход не реализуется, а используется сходный алгоритм. По нашему мнению, а также мнению многих иностранных специалистов, именно отсутствие дифференцировки в ведении пациентов с врожденной глухотой оказывает неблагоприятное влияние на результаты кохлеарной имплантации, снижает ее эффективность и нивелирует старания как врачей, так и пациентов [4, 5]. Ключом к формированию персонифицированного подхода в контексте врожденной глухоты может стать знание этиологии данного состояния. Однако на сегодняшний день достаточного количества данных об этиологическом профиле глухих с рождения пациентов – кандидатов на выполнение кохлеарной имплантации – в России не получено.

По данным отечественных и иностранных источников, все возможные варианты причин врожденной глухоты можно разделить на три группы [5, 6]:

- врожденные инфекции (краснуха, ВИЧ, токсоплазмоз, сифилис, цитомегаловирусная инфекция, далее – ЦМВ-инфекция);
- генетические мутации, ассоциированные с врожденной тугоухостью;
- экзогенные интоксикации матери во время беременности.

Среди инфекционных причин врожденной глухоты в контексте кохлеарной имплантации наиболее важное значение имеет врожденная ЦМВ-инфекция со сроком заражения плода на III триместре беременности. Все остальные варианты воздействия перечисленных инфекционных агентов приводят к грубым аномалиям развития ЦНС и внутренних органов ребенка или же заканчиваются антенатальной гибелью плода, что ис-

ключает возможность участия данных пациентов в программе «кохлеарная имплантация» [5–8].

Эта закономерность распространяется, в том числе, и на случаи экзогенной интоксикации матери в период беременности, потому как такие дети ввиду грубых нарушений ЦНС оказываются малоперспективными с точки зрения слухоречевой реабилитации или же вообще находятся вне актуальности проблемы улучшения слуха.

Генетические причины врожденной глухоты оказывают свое воздействие как на уровне моногенных мутаций с изолированным поражением слуха, так и на уровне синдромальных генетических состояний, при которых глухота является составным компонентом полиморбидной картины. Наиболее частым генетическим нарушением в рассматриваемом контексте является мутация гена GJB2, который кодирует коннексин-26 – белок щелевидных контактов, дефект которого приводит к нарушению передачи сигнала от волосковых клеток на дендриты нейронов спирального ганглия [5, 9–10]. Среди случаев синдромальной глухоты наиболее частыми состояниями являются синдром Ашера, синдром Ваарденбурга, синдром Пендреда, синдром Альпорта и другие [5].

Пациенты и методы исследования

С июля 2018 года на базе СПб НИИ ЛОР начато изучение этиологического профиля врожденной глухоты у кандидатов на выполнение кохлеарной имплантации.

Цель исследования

Выявление этиологии врожденной глухоты у пациентов раннего детского возраста, кандидатов на выполнение кохлеарной имплантации. За период исследования нами обследован 31 пациент (13 мальчиков и 18 девочек).

Критериями включения стали:

- 1) диагноз «двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость IV степени»;
- 2) возраст до 3 лет;
- 3) врожденная глухота [по данным скрининга новорожденных ОАЭ (–), и подтвержденная результатами КСВП];
- 4) участие в программе «кохлеарная имплантация»;
- 5) возможность подписать добровольное согласие родителем или опекуном.

Критерии исключения:

- 1) наличие признаков любой из форм приобретенной глухоты;
- 2) наличие отягощенного акушерского анамнеза (патология беременности и родов);
- 3) наличие органической патологии ЦНС.

У пациентов был проведен сбор жалоб, анамнеза, базовый клинический, оториноларингологический осмотр, предоперационное обследо-

вание по программе кохлеарная имплантация, проведены консультации невролога, сурдолога, сурдопедагога. Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось серологическое исследование: ИФА венозной крови на наличие антител к ЦМВ, а также молекулярно-генетическое исследование буккального эпителия на наличие мутации гена GJB2. При получении отрицательного результата указанного молекулярно-генетического исследования выполнялось молекулярно-генетическое исследование панели из 145 генов, ассоциированных с врожденной тугоухостью как синдромального, так и несиндромального характера.

После получения результатов пациенты были распределены на группы в зависимости от установленного этиологического фактора.

Результаты исследования

Наличие признаков врожденной ЦМВ-инфекции было зафиксировано у 16 пациентов. Наличие мутации гена GJB2 – у 8 пациентов, причем у 2 было выявлено наличие гомозиготной мутации, у 6 – гетерозиготной. Один пациент был распределен в группу со смешанной этиологией ввиду наличия признаков врожденной ЦМВ-инфекции и наличия мутации в гене, кодирующем коннексин-26. Также нами были выявлены три случая синдромальной тугоухости: синдром Ашера ($n = 1$, мутация в гене CDH23), синдром Ваарденбурга ($n = 1$, мутация в гене MITF) и синдром Фенгельда I типа ($n = 1$, мутация в гене FGF3). У троих пациентов выявить причинный фактор врожденной глухоты не удалось.

Результаты представлены на рис. 1.

Обсуждение

Полученные нами данные частично коррелируют с результатами опубликованных иностранных исследований. В частности, две наиболее частые причины врожденной глухоты – врожденная ЦМВ-инфекция и генетический дефект в гене, кодирующем коннексин-26, – совпадают [11]. Однако, согласно иностранным публикациям, суммарный объем пациентов с генетической этиологией врожденной глухоты значительно преобладает над пациентами с инфекционной природой заболевания [5, 11]. Расхождение полученных данных можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, изученная нами на данный момент когорта пациентов нуждается в количественном расширении, что позволит получить статистически более достоверные результаты этиологического профиля. Во-вторых, опираясь на эпидемиологические данные, существуют выраженные различия в распространенности носительства ЦМВ-инфекции среди населения России и развитых стран, в которых проводились исследования этиологического спектра. Доля серопозитивных

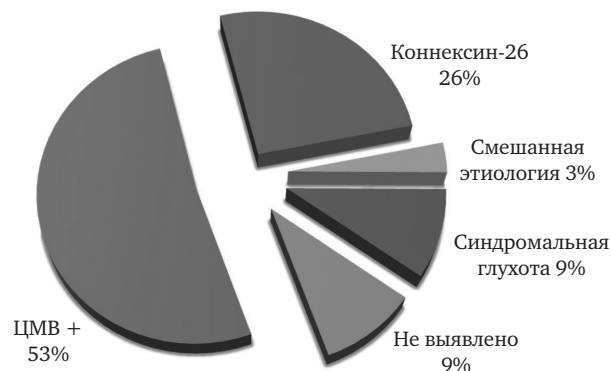


Рис. 1. Этиологический профиль врожденной глухоты у кандидатов на выполнение кохлеарной имплантации.

Fig. 1. Etiological profile of congenital deafness in cochlear implantation candidates.

граждан в РФ в отношении ЦМВ значительно выше (до 90% взрослого населения) по сравнению со странами Западной Европы и США (от 20 до 45%). Данное обстоятельство также может вносить существенный вклад в структуру этиологического профиля.

Еще одним важным моментом является тот факт, что полученные нами данные о пациентах с признаками врожденной ЦМВ-инфекции являются ориентировочными, в отличие от случаев выявленной генетической этиологии. Дело в том, что в России существуют технические сложности с подтверждением диагноза «врожденная ЦМВ-инфекция», особенно при исследовании кохлеарной имплантации, ввиду отсутствия программ скрининга, направленного на выявление данного состояния. Безошибочно подтвердить диагноз «врожденная ЦМВ-инфекция» можно только методом выявления ДНК-вируса в течение первых двух недель после рождения ребенка [8]. Поэтому подсчитать точное количество детей с доказанным наличием данного состояния можно только в странах с наличием упомянутой нами скрининговой программы [5]. В России такой программы не существует, поэтому мы вынуждены в попытках объяснения причин врожденной глухоты у наших пациентов опираться на косвенные признаки наличия врожденной ЦМВ-инфекции. В общем и целом, учитывая широкую распространенность врожденной ЦМВ-инфекции как причины врожденной глухоты, согласно иностранным публикациям, доказанного наличия у сформированной нами группы пациентов врожденной глухоты без выявленных генетических причин, наличия персистенции ЦМВ (по данным серодиагностики), а также наличия клинических признаков врожденной ЦМВ-инфекции (стойкие функциональные неврологические расстройства с рождения), мы сформировали группу пациентов с признаками врожденной ЦМВ-инфекции. Для получения более точных данных об удельном

весе данного состояния в структуре этиологического профиля врожденной глухоты у кандидатов на проведение кохлеарной имплантации необ-

ходимо внедрение программы скрининга врожденной ЦМВ-инфекции в России с последующей перепроверкой данных.

Выводы

Согласно нашим результатам, наиболее значимыми группами в выборке оказались группа пациентов с признаками врожденной ЦМВ-инфекции (53%), а также с мутацией в гене GJB2 (26%). Причем удельный вес пациентов с предполагаемой инфекционной этиологией глухоты оказался выше, чем суммарный вес всех групп с генетической этиологией (53% и суммарно 38% соответственно).

Даже несмотря на предпринятые попытки, в некоторых случаях ($n = 3$) выявить причину врожденной глухоты не представилось возможным, что говорит об ограниченных возможностях современных диагностических технологий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузовков В. Е., Янов Ю. К. Оптимизация проведения хирургического этапа кохлеарной имплантации у детей. *Российская оториноларингология*. 2009. Прил. 1: 84–89. https://lornii.ru/clinics/earsurgery-lib-ci_in_children.php
2. Королева И. В. Реабилитация глухих детей и взрослых после кохлеарной и стволомозговой имплантации: практическое руководство. СПб.: Каро, 2016. 872 с. <https://www.litres.ru/inna-koroleva/reabilitaciya-gluhih-detey-i-vzroslyh-posle-kohlearnoy-i-stvolomozgovoy-implantacii-25833524/>
3. Кузовков В. Е., Янов Ю. К., Левин С. В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация. *Российская оториноларингология*. 2009;2:102–107. https://lornii.ru/clinics/earsurgery-lib-ci_and_anomaly.php
4. Кузовков В. Е., Клячко Д. С., Сугарова С. Б., Лиленко А. С., Костевич И.В., Несипбаева А. А. Влияние этиологического фактора на реабилитацию пациентов после кохлеарной имплантации. *Российская оториноларингология*. 2018;3(94):60–65. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-3-60-65
5. Korver A. M., Smith R.J., Van Camp G., Schleiss M. R., Bitner-Glindzicz M. A., Lustig L. R. et al. Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers*. v. 3, Article number: 16094, Great Britain, 2017: 1–16. DOI: 10.1038/nrdp.2016.94
6. Балашова Е. А., Гойхбург М. В., Таварткиладзе Г. А. Влияние возраста и этиологии тугоухости на результаты кохлеарной имплантации у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016; 1(22):16–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25690997>
7. Бобошко М. Ю., Вихнина С. М. Нарушения слуха при врожденной ЦМВ-инфекции: материалы IX научно-практической конференции с международным участием, 2016:14–15. <https://rucont.ru/efd/429654>
8. Левина А. С., Бабченко И. В. Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией: клинические рекомендации. СПб.: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. 33 с. <http://niidi.ru/dotAsset/e16b678a-c3fc-4af2-ba33-0ea0a14e5d24.pdf>
9. Kim H., Choung Y. H., Yang J. A. GJB2 mutation study in Korean patients with hearing loss. *International Journal of Pediatrics Otorhinolaryngology*. 2008;9(72):1301–1309. www.ashg.org/genetics/ashg07s/f10546.htm
10. Namba A., Abe S., Shinkawa H., Kimberling W.J. Genetic features of hearing loss associated with ear anomalies: PDS and EYA1 mutation analysis. *Journal of Human Genetics*. 2001;9(46):518–539. DOI: 10.1007/s100380170033
11. Raye L., Kathleen S., Fox M., Lin J., Pallmer K., Pandya A. et al. Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genetics In Medicine*. 2014;16:347–355. DOI: 10.1038/gim.2014.2

REFERENCES

1. Kuzovkov V. Y., Yanov Yu. K. Optimization of the surgical stage of cochlear implantation in children. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2009; pril. 1:84–89 (in Russ.). https://lornii.ru/clinics/earsurgery-lib-ci_in_children.php
2. Koroleva I. V. *Reabilitatsiya glukhikh detei i vzroslykh posle kokhlearnoi i stvolomozgovoi implantatsii: prakticheskoe rukovodstvo* [Rehabilitation of deaf children and adults after cochlear and brainstem implantation]: practical guideline. Spb.: Karo, 2016. 872 p. (in Russ.). <https://www.litres.ru/inna-koroleva/reabilitaciya-gluhih-detey-i-vzroslyh-posle-kohlearnoy-i-stvolomozgovoy-implantacii-25833524/>
3. Kuzovkov V. E., Yanov Yu. K., Levin S. V. Anomalies of the inner ear and cochlear implantation. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2009;2:102–107 (in Russ.) (УДК: 616. 281-007:616. 283. 1-089. 843, https://lornii.ru/clinics/earsurgery-lib-ci_and_anomaly.php)
4. Kuzovkov V. E., Klyachko D. S., Sugarova S. B., Lilenko A. S., Kostevich I.V., Nesipbaeva A. A. The effect of etiological factor on the rehabilitation of patients after cochlear implantation. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2018;1:60–65 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2018-3-60-65
5. Korver A. M., Smith R.J., Van Camp G., Schleiss M. R., Bitner-Glindzicz M. A., Lustig L. R. et al. Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers*. v. 3, Article number: 16094, Great Britain, 2017:1–16. DOI: 10.1038/nrdp.2016.94
6. Balashova E. A., Goikhburg M. V., Tavartkiladze G. A. The effect of age and etiology of hearing loss on the results of cochlear implantation in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;1:16–24. (in Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=25690997>

7. Boboshko M. Yu., Vikhnina S. M. Impaired hearing in congenital CMV infection: Materials of IX scientific conference with international participation, 2016:14–15 (in Russ.). <https://rucont.ru/efd/429654>
8. Levina A. S., Babchenko I. V. *Klinicheskiye rekomendatsii okazaniya meditsinskoi pomoshi detyam bolnym CMV infektsiei* [Clinical recommendations for the provision of medical care to children with cytomegalovirus infection: Clinical recommendations]. SPb SRI PI, 2015. 33 p. <http://niidi.ru/dotAsset/e16b678a-c3fc-4af2-ba33-0ea0a14e5d24.pdf>
9. Kim H., Choung Y. H., Yang J. A. GJB2 mutation study in Korean patients with hearing loss. *International Journal of Pediatrics Otorhinolaryngology*. 2008;9(72):1301–1309. www.ashg.org/genetics/ashg07s/f10546.htm
10. Namba A., Abe S., Shinkawa H., Kimberling W.J. Genetic features of hearing loss associated with ear anomalies: PDS and EYA1 mutation analysis. *Journal of Human Genetics*. 2001;9(46):518–539. DOI: 10.1007/s100380170033
11. Raye L., Kathleen S., Fox M., Lin J., Pallmer K., Pandya A. et al. Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genetics In Medicine*. 2014;16:347–355. DOI: 10.1038/gim.2014.2

Информация об авторах

✉ **Каляпин Денис Дмитриевич** – младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); тел: +7 (921) 925-66-72, e-mail: kalyapin92@gmail.com

Сугарова Серафима Борисовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); тел: +7 (905) 256-89-20, e-mail: sima.sugarova@gmail.com

Кузовков Владислав Евгеньевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); тел: +7 (921) 916-50-48, e-mail: v_kuzovkov@mail.ru

Лиленко Андрей Сергеевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); тел: +7-911-980-61-19, e-mail: aslilenko@gmail.com

Преображенская Юлия Сергеевна – научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); тел: +7 (921) 365-91-85

Information about the authors

✉ **Denis D. Kalyapin** – junior research associate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); tel: +7-921-925-66-72, e-mail: kalyapin92@gmail.com

Serafima B. Sugarova – MD Candidate, research associate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); tel.: +7-905-256-89-20, e-mail: sima.sugarova@gmail.com

Vladislav E. Kuzovkov – MD, Head of the Department of Diagnostics and Rehabilitation of Hearing Disorders, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); tel: +7-921-916-50-48, e-mail: v_kuzovkov@mail.ru

Andrey S. Lilenko – MD Candidate, research associate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); tel: +7-911-980-61-19, e-mail: aslilenko@gmail.com

Yulia S. Preobrazhenskaya – research associate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); tel.: +7-921-365-91-85.