

**Д. І. Заболотний, А. І. Розкладка, І. А. Белякова, Т. Ю. Холоденко, Д. О. Микитенко*,
В. І. Луценко, Т. П. Лоза, Л. М. Вакуленко, В. П. Гайовий, К. В. Лаврова*, К. Є. Нікіфоров****

Державна установа “Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України”, 03057 Київ

**Клініка репродуктивної медицини “Надія”, 03037 Київ*

***Кримська республіканська дитяча клінічна лікарня, 253344 Сімферополь*

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖКИХ ПОРУШЕНЬ СЛУХУ У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНОГО КЛІНІЧНОГО ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

Проведено клініко-діагностичне обстеження 153 дітей віком від 5 міс до 17 років із вродженою і долінгвальною сенсоневральною приглухуватістю (СНП) і глухотою, в яких визначали стан слухової функції за даними об'єктивної і суб'єктивної аудіометрії. Відзначені найбільш характерні прояви девіації цілісної нервової системи на фоні порушень слухової і вестибулярної функцій у дітей з важкими долінгвальними змінами слуху. Визначені особливості стану вестибулярної функції у дітей із вродженою і долінгвальною СНП і глухотою. Виявлено відмінності в особливостях психічного (інтелектуального) розвитку глухих і приглухуватих дітей, які залежать від віку та впливу різних етіологічних факторів. Вперше проведено генетичний скринінг дітей з СНП і глухотою з метою виявлення мутації *c.35delG* гена конексину-26, що стала причиною вродженої спадкової СНП та глухоти.

Ключові слова: сенсоневральна приглухуватість, глухота, генетичні порушення слуху, аудіометрія, вестибулометрія, імпедансометрія, слухові викликані потенціали, кохлеарна імплантація, слухомовна функція.

Проблема сенсоневральної приглухуватості (СНП) залишається однією з актуальних в отоларингології. Відновлення слухової функції на прелінгвальному етапі розвитку дитини має не тільки медичне значення, але набуває істотного соціального аспекту, оскільки успішне її вирішення дозволяє

забезпечити соціальну реабілітацію значного прошарку молодих людей та успішне інтегрування їх в суспільство. Останнє може бути реалізоване лише у випадку проведення ефективної медичної реабілітаційної програми, часто з використанням сучасних високотехнологічних (й тому високозатрат-

Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України

Д. І. Заболотний — директор інституту, акад. НАМН України

Т. Ю. Холоденко — вчений секретар

Лабораторія клінічної аудіології і вестибулології

А. І. Розкладка — заст. директора з наукової роботи, зав. лабораторії, д.м.н., професор

В. І. Луценко — пров.н.с., д.м.н.

І. А. Белякова — пров.н.с., к.м.н (amtc@kndio.kiev.ua)

В. П. Гайовий — пров.н.с., к.м.н.

Л. М. Вакуленко — н.с, к.психол.н.

Т. П. Лоза — н.с.

Клініка репродуктивної медицини “Надія”

Д. О. Микитенко — зав. групи молекулярної діагностики, к.м.н.

К. В. Лаврова — лікар-лаборант молекулярної діагностики, к.б.н.

Республіканська дитяча клінічна лікарня

К. Є. Нікіфоров — зав. сурдологічним кабінетом поліклінічного відділення

© Д. І. Заболотний, А. І. Розкладка, І. А. Белякова, Т. Ю. Холоденко, Д. О. Микитенко, В. І. Луценко, Т. П. Лоза, Л. М. Вакуленко, В. П. Гайовий, К. В. Лаврова, К. Є. Нікіфоров, 2014.

них) методів — таких, як слухопротезування чи кохлеарна імплантація [35]. Все це приводить до трансформації даної проблематики з виключно медико-соціальної площини в загальнодержавну і потребує значних матеріальних витрат.

Кількість дітей в Україні, які отримали інвалідність внаслідок приглухуватості і глухоти, складає біля 8 тисяч, що становить 5,7 % загальної кількості дітей-інвалідів [22]. СНП і глухота — поліетіологічні захворювання [19, 24]. Серед їх причин значне місце займають медикаментозні інтоксикації, інфекційні захворювання, судинні порушення, черепно-мозкові травми, пухлини головного мозку, хвороби матері під час вагітності, генетичні та ін. Патогенез СНП складний і має свої особливості у залежності від етіології захворювання.

Одною із причин глухоти є спадкове ураження слуху, механізми виникнення якого до теперішнього часу не було досконало вивчено. Спадкова глухота варіює, за даними дослідників, від 10 до 60 % усіх порушень слуху. Звичайно, що такий широкий розмах прелінгвальної глухоти ставить завдання виявити дітей з генетичними порушеннями слуху та спланувати заходи з надання їм необхідної допомоги.

За даними літератури [8, 12, 14, 17], спадкові порушення слуху часто виступають у якості складової генетичних синдромів. При народженні дитини клінічно диференціювати синдромальне порушення слуху від несиндромального вкрай важко. Більша частина природжених та долінгвальних порушень слуху обумовлюється певними змінами на рівні генів. Усі природжені форми приглухуватості є прелінгвальними, тоді як не всі прелінгвальні розлади є природженими. Понад 70 % випадків втрати слуху мають несиндромальний характер [5, 6, 24, 32].

На сьогодні відомо біля 100 генів, які беруть участь в ембріогенезі і функціонуванні слухової системи. Серед усіх ідентифікованих генів для спадкових порушень слуху найбільш значимими є гени білків-конексинів 26 (*GJB2*) і 30 (*GJB6*), частка яких складає, за даними деяких авторів, до 80 % [6, 9, 13, 18, 20, 21].

У 50 % випадків вроджена приглухуватість і глухота неясного генезу обумовлені мутаціями гена конексину 26. У свою чергу, 80 % змін у цьому гені обумовлено єдиною мутацією — *35delG* [21]. Частота носіїв цієї мутації в європейській популяції становить 1,5-2,5 %.

Останніми роками все більший інтерес вчених привертають порушення слуху, в основі яких лежать складні генетичні механізми [8, 10, 13, 16]. Сучасні досягнення медицини та генетики обумовили розробку нових методів діагностики спадко-

вих порушень слуху, необхідних для практичного вирішення більшості проблем реабілітації дітей із втратою слуху в прелінгвальному періоді та при прогнозуванні потомства в родинах, які обтяжені порушеннями слуху неясного генезу [7, 10, 16, 27].

Багато хто з отоларингологів та сурдолгів не приділяє належної уваги спадковим несиндромальним формам приглухуватості і глухоти, тому порушення слуху, що виникає внаслідок генетичних дефектів, часто лишається нерозпізнаним, і багатьох хворих з родинною глухотою ніколи не було обстежено для визначення вірогідності спадкової глухоти.

Структурована включеність слухових нервів у цілісну нервову систему, з одного боку, та розмаїття етіологічних факторів, що обумовлюють їх евентуальне ушкодження, з іншого, формують спектр змін нервової системи у дітей з приглухуватістю та глухотою (2, 4-6, 17, 23, 26).

На даний час у доступній науковій періодиці зустрічаються лише поодинокі фрагментарні посилання на описи змін нервової системи у дітей з ураженням слухового аналізатора (15, 18-20, 29). У дітей з проявами розладів слуху часто спостерігається також і патологія центральної нервової системи, що пояснюється специфічними патогенетичними механізмами їх формування. (1, 22, 23, 28, 30).

Особливості етіопатогенезу порушень слуху у дітей раннього віку обумовлюють нейросенсорний характер їх розвитку. Як відомо з літератури, спадкові порушення слуху виступають часто в якості складової частини генетичних синдромів. При народженні дитини клінічно диференціювати синдромальне порушення слуху від несиндромального вкрай важко. Більша частина вроджених та долінгвальних порушень слуху обумовлюються певними змінами на рівні генів.

Тяжка ступінь СНП та глухоти призводить також до когнітивних порушень та впливає на якість життя і психосоціальну адаптацію. Особливо це стосується дітей, тому що, виникаючи у дитинстві, ці захворювання призводять до гальмування психічного розвитку, а з часом і до соціальної неповноцінності, часто інвалідизують людину, яка в подальшому все життя знаходиться на забезпеченні держави [23, 31, 33, 34, 36].

Поширеність даної патології в дитячому віці не тільки значна, але й постійно збільшується [6, 7, 19]. Складність цієї проблеми полягає ще й в тому, що тяжкі порушення слуху виникають внаслідок різного генезу і негативно позначаються на здоров'ї та адаптації в суспільстві [16, 18, 19, 21].

Основна мета роботи полягала у підвищенні ефективності клініко-діагностичного обстеження дітей для диференціальної діагностики природже-

них та спадкових форм СНП на основі використання сучасних методів дослідження та удосконалення організації медико-генетичної консультації.

Обстежувані та методи. Проведено комплексне обстеження 153 дітей (92 хлопчика та 61 дівчинка) з порушенням слуху різного ступеня тяжкості. За віком діти розподілилися наступним чином: до 1 року — 1, 1-2 років — 10, 2-3 років — 32, 3-4 років — 33, 4-5 років — 19, 5-6 років — 16, 6-7 років — 6, 7-8 років — 5, 8-9 років — 5, 9-10 років — 3, 10-11 років — 3, 11-17 років — 20. Найбільше було дітей віком від 2 до 5 років (54,9 %).

Стан слухової функції у дітей з природженою і долінгвальною СНП та глухотою визначали за даними об'єктивної та суб'єктивної аудіометрії. Визначення гостроти слуху, ступеня і характеру його порушень у дітей віком від 5 років і старше проводили у звукопоглинаючій камері за допомогою акуметрії, а також комплексу тональних і мовних аудіометричних тестів за традиційною методикою [2-4, 11]. Для проведення аудіометричного обстеження використовували аудіометр МА-31 (Німеччина) та фонетично збалансовані артикуляційні мовні тести.

На основі аналізу результатів аудіометрії оцінювали ступінь тяжкості ураження, тип аудіометричної кривої і розбірливість мови [11]. Ступінь порушень слухової функції визначали за класифікацією В. Г. Базарова, А. І. Розкладки [4], що була прийнята на VIII з'їзді отоларингологів України (Одеса, 1995) і рекомендована для використання в сурдологічній практиці.

З метою диференціально-топічної діагностики та об'єктивізації отриманих даних про стан слухової системи виконували акустичну імпедансометрію, яка складалася з тимпанометрії та реєстрації акустичного рефлексу (АР). Результати тимпанометрії оцінювали за загальноприйнятою класифікацією, що запропонована J. Jerger у 1970 р. [34]. При акустичній рефлексометрії поряд із "зондуючим" тоном застосовували звукові стимули, які викликали рефлекторне скорочення стременового м'яза. Реєстрували іпсилатеральний АР. Імпедансометрію проводили на імпедансометрі "Interacoustics MT-10" (Данія). При імпедансометрії до уваги брали наступні показники: тип тимпанограми, поріг виникнення іпсилатерального АР у відповідь на звуковий подразник частотою 1 кГц (ІАР 1 кГц).

Результати об'єктивного дослідження стану слухової системи оцінювали за пороговими та амплітудно-часовими характеристиками коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП), які реєстрували за допомогою аналізуючої системи

"Eclipse Interacoustic" (Італія) у звукоізолюванні камері за загальноприйнятою методикою. Визначали поріг реєстрації КСВП відносно мінімального порогу чутливості (дБ HL).

У всіх дітей була проведена клініко-діагностична оцінка стану нервової системи. Основне завдання зводилося до виявлення патогномонічних стигм ураження нервової системи. Для цього використовували клініко-неврологічний та аналітичний методи дослідження. Класичний неврологічний огляд базувався на урахуванні дитячої вікової специфіки з визначенням клінічно значущих чинників у формуванні нейропатогенетичного механізму [5, 6, 10, 12, 14-17, 30]. При необхідності застосовували додаткові методи обстеження, включаючи нейровізуалізацію.

Методика дослідження вестибулярного аналізатора передбачала визначення стану функцій динамічної рівноваги (хода по прямій доріжці, флангова хода, "крокуючий тест" Fukuda). У стані спокою реєстрували спонтанний та позиційний ністагм. При обертальній пробі (10 обертів за 20 с) оцінювали тривалість реакції ністагму та вестибулярної ілюзії протиобертання, сумарну амплітуду, частоту, швидкість повільної фази ністагму, ступінь вестибуловегетативних реакцій [1].

При психологічному обстеженні використовували наступні методики: Мюнхенська функціональна діагностика розвитку у дітей віком від 0 до 36 міс, діагностичне інтерв'ю аутичного спектра (ADI-R) у дітей віком від 1 року, невербальний тест інтелекту "Snijders — Oomen Non-verbaler Intelligentztest SON-R" у дітей віком від 2,6 до 7,3 років, тест Кауфмана "Kaufmann-Assessment-Batteri for Children K-ABC" у дітей віком від 2,6 до 12,5 років, тест Векслера (WASI) у дітей віком від 5 до 17 років.

Для оцінки психічного стану дітей використовували суб'єктивно-оціночну методику А. Б. Леоніної "Шкала психічних станів". Якість життя (ЯЖ) вивчали за адаптованим для дітей опитувальником MOS SF-36 (The Short Form-36) [14]. Ця методика дозволяє визначити як фізичний, так і психічний стан здоров'я дітей, а також психологічні показники ЯЖ в різних сферах їх життєдіяльності. Вона відображає загальне благополуччя та ступінь задоволення тими сторонами життєдіяльності дитини, на яке впливає стан її здоров'я.

Опитувальник MOS SF-36 складається із 36 питань, згрупованих у вісім шкал, а саме: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесна біль, загальне здоров'я, життєдіяльність, соціальне функціонування, психічний стан та психічне здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100 балів), тим краща оцінка за вибраною шкалою. Із

вивчених показників формують два параметри: фізіологічний і психологічний компоненти здоров'я.

Молекулярне дослідження на носійство мутації *c.35delG* гена конексину-26 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з наступною дискримінацією алелей.

Виділення ДНК виконували із застосуванням набору "NucleoSpin® Blood" (Macherey-Nagel, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника, ампліфікацію та детекцію — з використанням системи "7500 Real-Time PCR System" (Applied Biosystems, США) та тест-наборів *Custom TaqMan® Genotyping Assays* (Life Technologies, США) за рекомендованим виробником протоколом.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного пакету "WinPepi-for-Windows" (v. 11.30, США) з використанням точного одностороннього критерію Фішера для аналізу таблиць спряження 2x2 з очікуваним числом менше 5 в одній клітинці.

Результати та їх обговорення. У ході виконання роботи були визначені причини, які викликали тяжке порушення слуху або глухоту у дітей. Серед них були перенесені дитиною ГРВІ, пневмонія, інфекційні захворювання (16 дітей), а саме кір, вітряна віспа, стафілококова та цитомегаловірусна інфекції, паротит, туберкульоз, грип. Значне місце серед причин, які сприяють виникненню СНП, займали тяжкі пологи у матері (24 дітей), а саме — кесарів розтин, асфіксія у дитини при народженні, пологова травма, гідроцефалія, передчасні пологи у матері (20 осіб), внутрішньоутробна інфекція (6 дітей), несумісність за групою крові та резус-фактором (8 дітей). В якості причин СНП були також менінгіт (11 дітей), прийом ототоксичних антибіотиків (8 дітей). У 47 (30,7 %) дітей батьки не могли вказати на причину втрати слуху. У 13 (8,5 %) дітей при збиранні анамнезу в родині виявлялися батьки та родичі, які мали спадкові вади слуху. Саме в цих групах дітей можна було передбачати наявність можливих генетично обумовлених порушень слуху.

Суб'єктивну аудіометрію ми змогли провести тільки у 58 дітей (у віці після 5 років), в результаті чого в них було зафіксовано порушення слуху за типом ураження звукосприймаючого апарату. Сприйняття шепітної та розмовної мови було відсутнє. Середня втрата слуху на частотах від 250 до 4000 Гц становила $(92,4 \pm 3,6)$ дБ. Відзначено низхідний (38 дітей) та обривчастий (20 дітей) типи аудіометричної кривої. Розбірливість мови не досягалась при максимальному вихідному рівні звукового тиску аудіометра.

За даними імпедансометрії, в усіх дітей була зареєстрована тимпанограма типу А. АР при рівні звукового тиску 95 дБ не реєструвався.

При аналізі показників КСВП у 82 дітей поріг піку V хвилі потенціалу при рівні звукового тиску 100 дБ HL не реєструвався, а у решти 71 реєструвався при рівні звукового тиску $(93,2 \pm 3,2)$ дБ HL.

Отже, всі 153 дитини мали глибоке ураження звукосприймаючого апарату або глухоту.

Щодо неврологічної симптоматики, то у цілому вираженість і специфіка її маніфестації визначались основним захворюванням та його ускладненнями. Як свідчать результати класичного дослідження нервової системи, клінічна патоневрологічна картина не відзначалась якоюсь виключною специфічністю та охоплювала як центральні, так і периферичні відділи нервової системи.

Патогномонічною особливістю, що спостерігалась у обстеженого контингенту дітей, було ураження VIII пари черепних нервів, тоді як залучення інших черепних нервів мало спорадичний характер, що, у кінцевому результаті, в більшості випадків формувало розсіяну органічну мікросимптоматику. Найчастіше стигматизація проявлялась з порушеннями III, IV, V, VI, VII пар черепних нервів, зрідка — нервів бульбарної групи. Стосовно рефлекторної сфери слід зауважити, що частіше мала місце анізорефлексія різного характеру, іноді констатували наявність синдрому пірамідної недостатності. Інтегральною особливістю обстежених було порушення лінгвальної функції, викликане, ймовірно, дезінтеграцією вищих коркових функцій.

Формування неврологічного дефіциту прогресуючого характеру призводило у частини дітей до розвитку певних неврологічних синдромів: геміпаретичного, статокординаторного, цефалгічного, до підвищеного черепномозкового тиску, гідроцефалії та ін.

У 60 (39,2 %) дітей з невідомою причиною розладів слуху та зі спадковою приглухуватістю і глухотою при неврологічному огляді істотних характерних органічних проявів ураження нервової системи взагалі не було виявлено.

В обстежених з генетично детермінованим ураженням слухового нерва також були відсутні будь-які органічні порушення нервової системи. У таких випадках можна констатувати, ймовірно, селективне спадкове ушкодження слухового нерва та його функції. Наявність проявів функціональних відхилень нервової системи може мати спорадичний ефемерний характер й потребує подальшого динамічного спостереження та систематизованого неврологічного огляду.

У дітей з тяжкими ураженнями слухового аналізатора та глухотою вивчення стану вестибулярного апарату проводили з метою визначення рівня ураження, диференціальної діагностики, прогнозування різних методів реабілітації. Вестибулярний анамнез базувався на опитуванні батьків дітей, як

Таблиця 1

Характеристика психічного розвитку дітей із сенсоневральною приглухуватістю та глухотою різного генезу, бали ($M \pm m$)

Група	Сприйняття форми та кольору	Увага	Пам'ять	Мислення	Уява та гнучкість мислення	Загальна інформативність	Середній бал за генезом
I ($n = 47$)	$5,3 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,2$
II ($n = 13$)	$5,3 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1$
III ($n = 11$)	$3,5 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$
IV ($n = 16$)	$3,7 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,3$
V ($n = 24$)	$2,5 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$
VI ($n = 20$)	$4,00 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$
VII ($n = 14$)	$3,5 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,3$
VIII ($n = 8$)	$4,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2$
Середній бал	$4,0 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,2$	

правило, віком від 2 до 5 років, а також на опитуванні самих дітей віком від 6 до 17 років. Найчастішим симптомом при опитуванні виявилось запаморочення, яке досить розпливчасто описувалось пацієнтами, а батьки частіше говорили про порушення стато-кінетичної рівноваги.

У дітей від 2 до 5 років вестибулярна дисфункція зустрічалася рідко. При ураженні слуху після інфекційних хвороб, внутрішньоутробної патології порушення вестибулярної функції у більшості дітей проявлялося гіпореклексією або арефлексією лабіринтів. Такі зміни в більшості випадків співпадали зі ступенем зниження слуху, що свідчить про переважно периферичні ураження, і можуть використовуватись для топічної діагностики. Центральні порушення вестибулярного аналізатора виявлені у 10 дітей і проявлялися задньочерепними та дієнцефально-гіпоталамічними типами дисоціації.

Слід звернути увагу на нез'ясоване питання причин інтактності рецепторного апарату напівколових каналів при спадковій патології і при інших етіологічних факторах СНП та глухоти, коли не було виявлено порушень вестибулярного аналізатора. Особливе значення це може мати для дітей, які будуть прооперовані для встановлення імплантату. В окремих випадках це може бути доброю прогностичною ознакою для відновлення слухової функції, але слід попереджати пацієнтів стосовно можливих ускладнень у вестибулярному аналізаторі.

Для дослідження відхилень у психічному розвитку дітей з тяжкими порушеннями слуху та глухотою різного генезу вивчали особливості когнітивного функціонування за невербальними тестами інтелекту. Результати виражали сумою балів за кожним із пунктів шкали (максимальний показник — 12 балів). За даними оцінки шкал: 8-12 балів — високий рівень психічного розвитку, 5-7 балів — середній рівень, 0-4 — низький рівень.

Для проведення цього обстеження всі діти у залежності від причини, що викликала порушення слуху, були розподілені на 8 груп: I група (47 дітей) — з невідомою причиною втрати слуху, II група (13 дітей) — з вродженими порушеннями слуху, III група (11 дітей) — порушення слуху після менінгіту, IV група (16 дітей) — після інфекційних захворювань, V група (24 дитини) — патологічні роди, VI група (20 дітей) — недоношені діти, VII група (14 дітей) — внутрішньоутробна патологія та VIII група (8 дітей) — після прийому ототоксичних антибіотиків. Отримані дані представлені у табл. 1.

З таблиці 1 видно, що в усіх групах обстежуваних відзначається затримка психічного розвитку. Загальна оцінка психічних процесів була в межах від ($2,2 \pm 0,2$) балів до ($4,9 \pm 0,1$) балів, що вказує на їх низький та середній рівень розвитку, який залежить від генезу захворювання. Отримані дані свідчать, що більш виражені психологічні порушення виявлялися у хворих V групи, у яких втрата слуху виникла внаслідок патологічних пологів (100,0 %), у дітей VI групи, які страждали на порушення слуху в зв'язку із тяжкою недоношеністю (83,0 %) та осіб III групи, які мали порушення слуху після перенесеного менінгіту (80,0 %).

Отже, за отриманими результатами вивчення психічного розвитку дітей із СНП та глухотою різного генезу в структурі порушень пізнавальних процесів найбільше переважали розлади уваги, пам'яті та комунікативної і соціальної поведінки. При вивченні уваги спостерігалось звуження обсягу мимовільної уваги, яке поєднується з порушенням процесів концентрації.

Таким чином, супутні порушення та затримка психічного розвитку дітей із СНП та глухотою різного генезу негативно впливають на здатність до навчання та результати реабілітаційного періоду. У структурі порушень пізнавальних функцій переважа-

ли розлади гностичної сфери, затримка розвитку когнітивних функцій, комунікативної та соціальної поведінки, а також прояви делінквентної поведінки (невротичні, агресивні та маніпулятивні прояви).

Також було вивчено психоемоційний стан та ЯЖ у 35 дітей віком від 11 до 17 років з тяжкою СНП та глухотою за опитувальником MOS SF-36. Аналіз отриманих психодіагностичних даних здійснювали відповідно до розподілу дітей залежно від причини захворювання. Всі обстежені були розподілені на три групи: I група — 12 (34,3 %) дітей з тяжкою СНП та глухотою невідомого генезу, II група — 12 (34,3 %) дітей із вродженими спадковими порушеннями слуху, III група — 11 (31,4 %) дітей з порушеннями слуху після перенесеного менінгіту.

Результати психологічного дослідження хворих із СНП та глухотою свідчать, що в усіх групах дітей індекс суб'єктивного комфорту був у межах від 32 до 45 балів, що вказує на низький або знижений рівень суб'єктивного комфорту пацієнтів (табл. 2).

За результатами психо-діагностичного обстеження встановлено, що всі діти мали когнітивні порушення, низьке самопочуття, високий стан тривоги, знижений ступінь комфорту та низьку самооцінку. Психологічні порушення найбільше проявлялися у дітей III групи.

За даними психологічного обстеження дітей з сенсоневральними порушеннями слуху та глухотою, у II групі відзначені вірогідно вищі значення показників ЯЖ порівняно із дітьми I та III групи, що свідчить про високий рівень соматичних і психосоматичних скарг та вищу оцінку переживання соціального стану у дітей цих груп.

Аналізуючи результати психічного здоров'я та психічного стану хворих з тяжкою СНП різного

генезу, можна констатувати перевагу різних дезадаптивних станів у трьох групах, а саме:

- у I групі хворих відзначалися стан нервового напруження (невроз), високої тривоги у поєднанні з різною патопсихологічною симптоматикою (занепокоєнням, страхом, м'язовою напругою та неможливістю вчасно сконцентруватися на виконанні тесту);
- у II групі переважали депресивно-апатичні психічні стани та тривога;
- у III групі виявлено різні психічні стани, а саме: тривожність високого та середнього рівня, висока конфліктність, дратівливість, озлобленість та підвищена агресивність.

Саме такий дезадаптивний симптомокомплекс відбивав найбільший психологічний дисбаланс та психічне неблагополуччя обстежуваних.

Таким чином, проведене дослідження ЯЖ дітей з тяжкими формами СНП та глухоти різного генезу свідчить, що всі обстежувані мають низький рівень ЯЖ та потребують комплексного медико-психологічного підходу в діагностиці, лікуванні та реабілітації. Від правильної побудови реабілітаційних заходів залежить профілактика інвалідизації, а також формування у цих хворих стійкого позитивного відношення до родини, життя та навчання.

Молекулярно-генетичне дослідження на носійство мутації *c.35delG* гена конексину-26 було проведено у 53 дітей з вираженими вадами слуху, в яких причина втрати слуху не визначена. Серед них 42 дитини були етнічними українцями та 11 дітей — кримськими татарами (табл. 3).

Як видно з наведеної таблиці, майже половина обстежених дітей виявилась носієм генетичного дефекту гена конексину-26. Причому цей показник

Таблиця 2

Якість життя дітей, які страждають на тяжкі сенсоневральні порушення слуху, залежно від генезу захворювання (опитувальник MOS SF-36), бали ($M \pm m$)

Показник	I група (n = 12)	II група (n = 12)	III група (n = 11)
Фізичний компонент здоров'я			
Фізичне функціонування	58,2 ± 2,3	70,7 ± 2,4*	45,3 ± 2,2**
Рольове функціонування	68,8 ± 2,5	78,4 ± 2,6*	56,2 ± 2,7**
Інтенсивність фізичного болю	65,6 ± 2,6	85,1 ± 2,8*	53,6 ± 2,2**
Загальний стан здоров'я	71,2 ± 1,8	80,5 ± 2,4*	58,5 ± 2,1**
У середньому	66,0 ± 1,9	78,7 ± 2,1*	53,4 ± 2,0**
Психічний компонент здоров'я			
Життєздатність	35,7 ± 1,8	46,8 ± 1,5*	32,7 ± 1,8*
Соціальне функціонування	43,4 ± 1,6	51,4 ± 1,7*	34,2 ± 1,8**
Рольове функціонування	46,5 ± 1,8	54,2 ± 2,0*	37,4 ± 2,2**
Психічне здоров'я	45,2 ± 2,2	59,1 ± 2,1*	37,6 ± 2,0**
У середньому	42,7 ± 1,9	52,9 ± 1,8*	35,5 ± 2,1**

Примітки: * — $P < 0,001$ порівняно з I групою, ** — $P < 0,001$ порівняно з II групою.

Таблиця 3

ДНК-діагностика носійства мутації *c.35delG* гена конексину-26 у дітей з вираженими вадами слуху, абс. (%)

Національність	Нормальний генотип	Носії мутації		
		гомозиготні	гетерозиготні	всього
Етнічні українці	22 (52,4)	13 (31)	7 (16,7)	20 (47,6)
Кримські татари	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)
Загалом	31 (58,5)	14 (26,4)	8 (15,1)	22 (41,5)

мав тенденцію до залежності від етнічної належності пацієнтів ($P = 0,078$), проте кількості досліджень виявилось недостатньо для досягнення прийнятого критичного рівня значущості критерію $P \leq 0,05$.

Ймовірно, рекомендації для молекулярно-генетичного обстеження дітей мають базуватися на більш жорстких критеріях з урахуванням сімейного анамнезу. При цьому варто зауважити, що мутація *c.35delG* гена конексину-26 є найбільш частою, але не єдиною. Тим більше, її частота характеризується вираженою географічною мінливістю [27]. Це дозволяє з великою вірогідністю припустити, що діти з вираженою приглухуватістю, які є гетерозиготними носіями мутації *c.35delG*, можуть бути компаунд-гетерозиготними носіями іншої мутації гена. Оскільки достовірних даних щодо поширення інших мутацій гена конексину-26 серед населення України не існує, а поодинокі публікації стосовно слов'янського населення не мають репрезентативного характеру, пацієнтам, які є гетерозиготними носіями мутації *c.35delG*, слов'янських народностей можна рекомендувати подальше дообстеження шляхом секвенування гена конексину-26 з метою його повного дослідження. Це також доцільно робити представникам інших національностей при наявності відповідних симптоматики й сімейного анамнезу навіть при не виявленні мутації *c.35delG*. Крім того, на сьогодні описано понад 50 генів, залучених до формування СНП [26], що не дозволяє поверхнево ставитися до проблеми генетичної діагностики вад слуху.

З вищенаведеного видно, що профілактика тяжких прелінгвальних порушень слуху має бути спрямована на запобігання захворюваності інфекційними хворобами, а також розвитку інтоксикаційного синдрому та вживанню ототоксичних лікарських препаратів. Ранню оцінку слуху необхід-

но проводити в усіх немовлят у перші 3 дні життя. Особливу увагу треба звертати на дітей групи ризику, до яких належать ранні, пізні та тривалі гестози, токсикози і загроза переривання вагітності, резус-конфлікт матері та плода, новоутворення матки, застосування цитостатиків, перенесені інфекційні, вірусні захворювання матері під час вагітності (краснуха, кір, грип, ангіна, цитомегаловірусна інфекція, герпес, токсоплазмоз, хламідіоз, трихомоніаз, ВІЧ-інфекція та ін.), прийом матір'ю під час вагітності ототоксичних препаратів (антибіотиків аміноглікозидного ряду), анемія, цукровий діабет, тиреотоксикоз, тяжкі серцево-судинні розлади, стрімкі, запізнілі, передчасні, затяжні роди, сідничне та тазове прилягання плода, центральне розміщення плаценти, часткове відшарування плаценти, кровотеча, накладання акушерських щипців, кесарів розтин, асфіксія новонародженого, внутрішньочерепна родова травма, реанімація та інтенсивна терапія дитини після народження, гіпербілірубінемія, гемолітична хвороба новонародженого, маса тіла при народженні менше 1500 г, недоношеність, низький бал за шкалою Апгар, вік матері понад 40 років, спадкові захворювання у матері, що супроводжуються порушенням слуху (синдром Ваарденбурга, синдром Ушера, ото-палато-руховий синдром та ін.), наявність приглухуватості у батьків та найближчих родичів.

Беручи до уваги частоту поширення вад слуху серед населення України (зокрема, серед дітей молодшого віку), стає зрозумілим соціально-загрозливий характер цієї патології. Вбачається доцільним рекомендувати проведення молекулярно-генетичного дослідження на носійство мутацій гена конексину-26 у рамках запровадження національної програми генетичного моніторингу в комплексі досліджень на етапі планування сім'ї та неонатального скринінгу.

Список використаної літератури

1. Базаров В. Г. Клиническая вестибулометрия. — Киев: Здоров'я, 1988. — 200 с.
2. Базаров В. Г., Карамзина Л. А., Кардаш С. И. Импедансная аудиометрия в диагностике нарушений слуховой функции // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. — 1995. — № 1. — С. 42-50.
3. Базаров В. Г., Лисовский В. А., Мороз Б. С., Токарев О. П. Основы аудиологии и слухопротезирования. — М.: Медицина, 1984. — 256 с.
4. Базаров В. Г., Розкладка А. И. Оценка нарушений слуха при различных формах тугоухости // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. — 1989. — № 3. — С. 28-33.

5. Барашичев Ю. И., Розанов А. В., Волобуев Ф. И., Панов В. О. Недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга у детей в этом процессе // *Міжнар. невролог. журн.* — 2006. — № 1. — С. 11-14.
6. Барияк І. Р. Проблеми профілактики спадкової патології та вроджених вад розвитку // *Журн. АМН України.* — 2003. — 9, № 4. — С. 656-667.
7. Барияк І. Р., Гнатенко О. С. Стан генофонду населення України; проблеми і шляхи його поліпшення // *Мат-ли наук. конф. "Здоров'я та відтворення народу України"* (Київ, 13-17 жовтня 1991 р.). — К., 1991. — С. 116-120.
8. Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
9. Гаврилюк Ю. Й. Генетичний моніторинг населення регіонів України в умовах забруднення довкілля: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 45 с.
10. Гнатейко О. З. Стан та перспективи розвитку медичної генетики в Україні розвитку // *Журн. АМН України.* — 2003. — 9, № 4. — С. 649-655.
11. Гринберг Р. И., Зиндер Л. Р. Таблицы слов для речевой аудиометрии в клинической практике // *Тр. Ленингр. науч.-исслед. института по болезням уха, горла, носа и речи.* — Л., 1957. — Т. 2. — С. 45-47.
12. Евтушенко О. С. Опыт реабилитации детей с различными органическими заболеваниями нервной системы в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации // *Міжнарод. неврол. журн.* — 2010. — № 7. — С. 11-20.
13. Калинин В. И. Достижения в молекулярной генетике // *Достижения современной генетики и перспективы их использования в медицине.* — Серия: Медицинская генетика и иммунология. — М.: ВНИИМИ, 1987. — № 2. — С. 38-48.
14. Кирилова Е. А., Никифорова О. К., Жученко М. А. и др. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2000. — № 1. — С. 18-21.
15. Кирилова Л. Г. Застосування новітніх діагностичних технологій у перинатальній неврології // *Арх. клін. мед.* — 2005. — № 1. — С. 82-84.
16. Кирилова Л. Г. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку та гіпоксично-ішемічних уражень центральної нервової системи плода на сучасному етапі // *Укр. мед. часопис.* — 2004. — № 5. — С. 98-102.
17. Кирилова Л. Г., Лисица В. В. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи — нагальна медико-соціальна проблема державного значення // *Укр. мед. часопис.* — 2010. — № 6. — С. 35-38.
18. Козлова С. И. Медико-генетическое консультирование и профилактика наследственных болезней // *Профилактика наследственных болезней (сб. трудов) / Под ред. Н.П. Бочкова.* — М.: ВОИЦ, 1987. — С. 17-26.
19. Королева И. В. Нарушение слуха у детей в раннем возрасте: диагностика и реабилитация: Пособие для врачей. — СПб., 2004. — 78 с.
20. Краснополянская К. Д. Достижения в биохимической генетике // *Достижения современной генетики и перспективы их использования в медицине.* — Серия: Медицинская генетика и иммунология. — М.: ВНИИМИ, 1987. — № 2. — С. 29-38.
21. Никифоров К. Е., Гуляева Л. В. Генетический скрининг мутации 35delG у детей с прелингвальной тугоухостью и глухотой в АР Крым // *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* — 2010. — № 5. — С. 88-94.
22. Селезнев К. Г., Андреев П. В., Коссе Е. С., Дмитриева А. А. Эпидемиологические аспекты нейросенсорной и смешанной тугоухости у детей Донецкой области // *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* — 2002. — № 3. — С. 72.
23. Шейнкман О. Г. Особенности функционального состояния мозга недоношенных детей грудного и раннего возраста с перинатальной энцефалопатией и детским церебральным параличом // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2003. — № 6. — С. 37-42.
24. Шидловська Т. В., Заболотний Д. І., Шидловська Т. А. Сенсоневральна приглухуватість. — К.: Логос, 2006. — 779 с.
25. Berg A., Langfitt J., Testa T. M. et al. Clonal cognitive function in children with epilepsy: A community-based study // *Epilepsia.* — 2008. — 49, Suppl. I. — P. 608-614.
26. Bermingham-McDonogh O., Rubel E. W. Hair cell regeneration: winging our way towards a sound future // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2003. — 13, № 1. — P. 119-126.
27. Bors A., Andrikovics H., Kalmar L. et al. Frequencies of two common mutations (c.35delG and c.167delT) of the connexin 26 gene in different populations in Hungary // *Int. J. Mol. Med.* — 2004. — 14. — P. 1105-1108.
28. Friede R. L. Developmental neuropathology. — Wien: Springer Verlag, 2005. — 298 p.
29. Gorur K., Kandemir O., Unal M., Ozcan C. The effect of recombinant interferon alpha treatment on hearing thresholds in patients with chronic viral hepatitis B // *Auris Nasus Larynx.* — 2003. — 30, № 1. — P. 41-44.
30. Guerrini R., Dobyns W. B., Barkovich A. J. Abnormal development of human cerebral cortex: genetic, functional consequences and treatment options // *Trends Neurosci.* — 2008. — 31. — P. 181-182.
31. Guzek W. J., Sulkowski W. J. Occupational hearing loss: new principles of certification // *Med. Pract.* — 2002. — 53, № 5. — P. 387-390.
32. Hegarty G. Genetic causes of sensorineural hearing loss // *CNI Review.* — 2005. — Spring Vol. — P. 25-31.
33. Hereditary hearing loss and it' syndromes (Oxford monographs on medical genetics, book 28) / Eds: R. J. Gorlin, H. V. Toriello, M. M. Cohen Jr. — New-York: Oxford Univ. Press, 1995. — 488 p.
34. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry // *Arch. Otolaryngol.* — 1970. — 92. — P. 311-324.
35. Koroleva I., Ogorodnikova J., Ross J. Development and assessment of music perception by patients with cochlear implants // 3rd MED-EL Aural Rehabilitation Conference "Assessment, Paediatric, Habilitation, Adult Rehabilitation" (Den Bosch, the Netherlands, March 27-29 2008): Abstract book. — The Netherlands: MED-EL, 2008. — P. 7.
36. Sanchez P. J. Perinatal infections and brain injury: current treatment options // *Clin. Perinatol.* 2002. — 29, № 4. — P. 799-826.

Одержано 25.09.2013

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИЧЕСКОГО И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Д. И. Заболотный, А. И. Розкладка, И. А. Белякова, Т. Ю. Холоденко, Д. А. Микитенко*,
В. И. Луценко, Т. П. Лоза, Л. М. Вакуленко, В. П. Гаевой, К. В. Лаврова*, К. Е. Никифоров**

Государственное учреждение "Институт отоларингологии им. проф. А. С. Коломийченко
НАМН Украины", 03057 Киев

*Клиника репродуктивной медицины "Надия", 03037 Киев

**Крымская республиканская детская клиническая больница, 253344 Симферополь

Проведено клинико-диагностическое обследование 153 детей в возрасте от 5 мес до 17 лет с врожденной и долингвальной сенсоневральной тугоухостью (СНТ) и глухотой, у которых определяли состояние слуховой функции по данным объективной и субъективной аудиометрии. Отмечены наиболее характерные проявления девиации целостной нервной системы на фоне нарушений слуховой и вестибулярной функций у детей с тяжелыми долингвальными изменениями слуха. Определены особенности состояния вестибулярной функции у детей с врожденной и долингвальной СНТ и глухотой. Выявлены различия особенностей психического (интеллектуального) развития глухих и тугоухих детей, которые зависят от возраста и влияния различных этиологических факторов. Впервые проведен генетический скрининг среди детей с СНТ и глухотой с целью выявления мутации *c.35delG* гена коннексина-26, которая стала причиной врожденной наследственной сенсоневральной тугоухости и глухоты.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF SEVERE HEARING IMPAIRMENTS IN CHILDREN BASED ON INTEGRATED CLINICAL AND MOLECULAR-GENETIC SURVEY

D. I. Zabolotnyi, A. I. Rozkladka, I. A. Belyakova, T. Yu. Kholodenko, D. A. Mykytenko*,
V. I. Lutsenko, T. P. Loza, L. M. Vakulenko, V. P. Gaevoy, K. V. Lavrova*, K. E. Nikiforov**

State Institution "Prof. A. S. Kolomijchenko Institute of Otolaryngology NAMS Ukraine", 03057 Kyiv

*Clinic of reproductive Medicine "Nadiya", 03037 Kyiv

**Crimean Republican Children Clinical Hospital, 253344 Simferopol

The status of hearing function based on objective and subjective audiometry was determined in a clinical and diagnostic investigation of 153 children aged 5 months-17 years with congenital and prelingual sensorineural hearing loss (SHL) and deafness. Revealed were the most common manifestations of deviation of the consistent nervous system against the background of disturbances of hearing and vestibular functions in children with severe prelingual changes in hearing. Also revealed were the peculiarities of the state of vestibular function in children with congenital and prelingual SHL and deafness, as well as the differences in peculiarities of mental (intellectual) development of deaf children and those with hearing loss, which depend on age and the effect of varying etiological factors. For the first time a genetic screening was conducted among the children with SHL and deafness to reveal mutation of *c.35delG* gene of connexin 26, which became the cause of congenital hereditary sensorineural hearing loss and deafness.