

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. Барашков, А.М. Чердонова, В.Г. Пшенникова,
Г.П. Романов, Ф.М. Терютин, С.К. Кононова, А.В. Соловьев,
С.С. Кузьмина, Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова

АНАЛИЗ УРОВНЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ: ПОИСК ФЕНОТИПОВ, СООТВЕТСТВУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ СИНДРОМА ПЕНДРЕДА

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.09

УДК 616.441-008.63

В статье представлены результаты диагностического поиска фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда (сенсоневральная глухота, сочетанная с нарушениями работы щитовидной железы, чаще гипотиреоз), проведенного с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. Анализ показал, что у 7,9% пациентов с тяжелой степенью тугоухости и глухоты были зарегистрированы клинически значимые отклонения в уровнях гормонов щитовидной железы. Выявлено 7,3% глухих пациентов с гипотиреозом, формально соответствующих клинической картине, характерной для синдрома Пендреда.

Ключевые слова: Синдром Пендреда, нарушения слуха, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (св.Т3), свободный тироксин (св.Т4), Бурятия

The article presents the results of the diagnostic search of the hereditary autosomal recessive disease Pendred's syndrome (sensorineural deafness combined with thyroid disorders) in patients with hearing disorders in Buryatia using instrumental (threshold tone audiometry) and laboratory methods (ELISA analysis of FT3, FT4 and TSH). Threshold tonal audiometry and analysis of thyroid hormone levels were performed in 164 patients with hearing impairment. The analysis showed that 7.9% (13 out of 164 people) of patients with severe hearing loss and deafness can be assumed to have thyroid disorders (12 people – hypothyroidism, 1 person – hyperthyroidism). Overall, 7.3% of deaf patients with hypothyroidism (12 of 164) were formally consistent with the clinical features characteristic of Pendred's syndrome.

Keywords: Pendred's syndrome, hearing impairment, thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), Buryatia

Введение. Врожденная сенсоневральная глухота или тугоухость тяжелой степени регистрируется с частотой в среднем 1 на 1000 новорожденных [11]. Около 20–30% наследственных нарушений слуха регистрируются в составе различных синдромов [12]. Выяснение этиологии и правильная

постановка диагноза при синдромальной форме тугоухости и глухоты являются необходимыми условиями для корректного консультирования и выбора тактики лечения таких пациентов. Одной из самых частых причин синдромальной потери слуха является синдром Пендреда (OMIM #274600), наблюдающийся в 10% случаев врожденной глухоты [16, 20]. Распространенность синдрома Пендреда составляет от 7,5 до 10 случаев на 100 000 чел. [8, 20]. Синдром Пендреда представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием сенсоневральной тугоухости с гипотиреозом или без него [20]. Учитывая его аутосомно-рецессивный тип наследования, риск наследования от гетерозиготных родителей составляет 25% [5, 20]. Известно, что в большинстве случаев синдром вызван биаллельными мутациями в гене *SLC26A4*, приводящими к дефекту белка пендрин [18]. Ген *SLC26A4* расположен на 7-й хромосоме (7q22.3) и экспрессируется во многих органах и тканях, включая внутреннее ухо, почки, щитовидную железу и эпителиальные клетки бронхов [18, 20]. Продукт гена *SLC26A4* белок пендрин является

многофункциональным анионообменником, имеющим сродство с хлоридом, йодидом, бикарбонатом и другими анионами [5, 20].

Следует заметить, что при синдроме Пендреда не всегда проявляются отклонения в работе щитовидной железы. Обычно они наблюдаются у жителей регионов с дефицитом йода. Практически на всей территории Российской Федерации выявлен дефицит йода различной степени тяжести [1]. В свою очередь, Республика Бурятия относится к регионам с наиболее напряженной ситуацией по тяжести природного йододефицита [1]. В таких регионах могут наблюдаться высокие показатели по заболеваниям щитовидной железы.

В связи с этим, целью данной работы является анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия для поиска фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда.

Материалы и методы.

Пациенты

Для данного исследования на базе клинико-диагностической лаборатории Республиканской клинической больни-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0001-6866-9462, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-2143-0021.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., 0000-0003-0914-3609, **КУЗЬМИНА Саргылана Семеновна** – к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0002-4687-4868, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-0748-199X, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., г.н.с., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

цы им. Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ, Республика Бурятия) был проведен ИФА-анализ уровня гормонов щитовидной железы: свободного трийодтиронина (св.Т3), свободного тироксина (св.Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов с преимущественно врожденной выраженной потерей слуха неустановленной этиологии (n=164). Возраст пациентов варьировал от 18 до 82 лет. Средний возраст женщин и мужчин равен 52,6 и 43,2 года соответственно (табл. 1). По национальному составу доля бурят и русских составила 47,5 и 46,3% соответственно. Большинство пациентов имели двустороннюю глухоту (70,7%) и ранний возраст (0-12 лет) манифестации потери слуха (97,5%). У лиц с ранее установленным диагнозом патологии щитовидной железы не выявлено.

Пороговая тональная аудиометрия. Для выяснения типа и степени потери слуха у пациентов была проведена пороговая тональная аудиометрия, которую проводили с использованием портативного аудиометра «MAICO ST 20» (Германия) по воздушному проведению на частотах **0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 кГц** и по костному проведению на частотах **0,25, 0,5, 1,0, 4,0 кГц** шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 кГц по международной классификации, согласно которой I степень тугоухости соответствует 26-40 дБ, II степень – 41-55 дБ, III степень – 56-70 дБ, IV степень – 71-90 дБ, глухота >90 дБ.

ИФА-анализ циркулирующих в крови св.Т3, св.Т4 и ТТГ. Для определения концентрации циркулирующих в крови ТТГ, св.Т3 и св.Т4 использовали следующие иммуноферментные наборы: Т3 свободный-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест») (чувствительность: 0,5 пмоль/мл; диапазон измерений: 0-20 пмоль/мл); Т4 свободный-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест») (чувствительность: 0,5 пмоль/мл; диапазон измерений: 0-80 пмоль/мл); ТТГ-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест») (чувствительность: 0,05 мМЕ/л; диапазон измерений: 0-16 мМЕ/л). Измерение концентраций ТТГ, св.Т3 и св.Т4 было проведено на микротитровальном планшет-ридере VICTORX5 Multimode Plate Reader («Perkin Elmer Inc.», США). Референсные значения ТТГ и свободным тиреоидных гормонов (св.Т3, св.Т4) приведены в пояснении к табл. 2.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе впервые представлены результаты диагностического поиска

Характеристика выборки пациентов с нарушениями слуха из Республики Бурятия

Таблица 1

Характеристика выборки	n	%
Пол		
Женщины	96	58,5
Мужчины	68	41,5
Национальность		
Буряты	78	47,6
Русские	76	46,3
Другие*	10	6,1
Место рождения		
Республика Бурятия	112	68,3
Читинская область	10	6,1
Иркутская область	7	4,3
Другие	35	21,3
Степень потери слуха		
Двусторонняя глухота	116	70,7
Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	12	7,3
Двусторонняя сенсоневральная тугоухость II-III ст.	6	3,7
Двусторонняя кондуктивная тугоухость II-III ст.	1	0,6
Сенсоневральная тугоухость II, III, IV ст. справа/слева, глухота справа/слева	26	15,9
Смешанная тугоухость	3	1,8
Возраст манифестации глухоты/тугоухости		
0 - 12 лет	160	97,6
18 – 30 лет	2	1,2
Неизвестно	2	1,2
Наследственность		
Неотягощённые	123	75,0
Отягощенные	39	23,8
Сирота	2	1,2
Всего	164	100,0
Средний возраст		
Женщины	52,6 лет	
Мужчины	43,2 лет	

*Монголы, эвенки, нанайцы, узбеки, чуваш и индивидуумы смешанного этнического происхождения.

ка фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда (сенсоневральная глухота, сочетанная с нарушениями работы щитовидной железы), проведенного с помощью инструментальных (пороговая тональная аудиометрия) и лабораторных методов исследования (ИФА-анализ св.Т3, св.Т4 и ТТГ) у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. Из 164 обследованных пациентов с нарушениями слуха 13 имели клинически значимые отклонения от референсных уровней ТТГ, св.Т3, св.Т4. У 4 чел. был выявлен манифестный (явный) гипотиреоз, у 8 – субклинический гипотиреоз, и у 1 – субклинический гипертиреоз (табл.2, рис.1). Тип и степень потери

слуха у 13 пациентов с клинически значимыми отклонениями в уровнях гормонов щитовидной железы представлены в табл. 2.

Пониженный уровень ТТГ с нормальным уровнем св.Т3 и св.Т4 наблюдался у одной пациентки (русская, 82 года), что соответствует предварительному диагнозу субклинический гипертиреоз. Для синдрома Пендреда гипертиреоз, как правило, не характерен. Возможно, гипертиреоидное состояние у данной пациентки связано с сопутствующими возрастными изменениями и хроническими заболеваниями.

Для клинической картины синдрома Пендреда более специфичным является

Таблица 2

Тип и степень потери слуха у 13 пациентов с клинически значимыми отклонениями в уровнях гормонов щитовидной железы

№	Шифр пациента	Пол	Возраст	Национальность	Тип/степень потери слуха	Возраст манифестации потери слуха	Наследственность	ТТГ (мМЕ/мл)*	свТ3 (пмоль/мл)**	свТ4 (пмоль/мл)***
Манифестный (явный) гипотиреоз										
1	2119	жен	57	бурятка	Двусторонняя глухота	0	отягощена	8,16	5,17	10,84
2	2131	жен	69	бурятка	Двусторонняя смешанная тугоухость IV ст.	30	-	8,5	4,82	11,4
3	2190	жен	53	бурятка	Двусторонняя глухота	0	отягощена	5,52	4,25	10,49
4	2240	жен	56	бурятка	Двусторонняя глухота	0	-	15,42	3,46	9,19
Субклинический гипотиреоз										
5	2152	жен	42	бурятка	Сенсоневральная тугоухость II ст. справа, глухота слева.	0	-	5,12	5,4	13,71
6	2178	жен	40	русская	Двусторонняя глухота	0	отягощена	4,85	6,72	15,21
7	2199	жен	75	бурятка	Двусторонняя глухота	неизвестно	-	4,86	4,6	13,9
8	2203	жен	65	русская	Сенсоневральная тугоухость III ст. слева, глухота справа	2	-	13,64	4,36	12,22
9	2116	муж	69	русский	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	4	-	4,68	4,3	15,14
10	2187	муж	38	бурят	Двусторонняя глухота	0	-	4,72	5,23	17,97
11	2238	муж	23	бурят	Сенсоневральная тугоухость II-III степени	3	-	8,11	6,01	14,02
12	2241	муж	23	бурят	ВУА двусторонняя кондуктивная тугоухость II справа, III-слева	0	отягощена	5,61	5,1	15,1
Субклинический гипертиреоз										
13	2193	жен	82	русская	Двусторонняя глухота	3	-	0,239	5,09	14,12

* - референсное значение уровня ТТГ - 0,24-4,3 мМЕ/мл; ** - св.Т3 - 3,1-6,8 пмоль/мл; *** - св.Т4 - 12-22 пмоль/мл. Жирным шрифтом выделены отклонения от референсных значений, прочерк - наследственность не отягощена, ВУА - врожденная ушная атрезия.

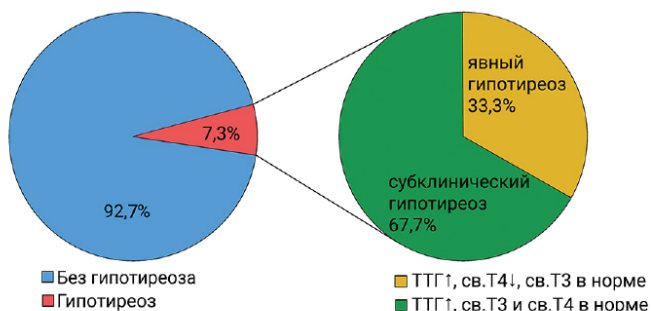
ся состояние гипотиреоза. Так, у 4 пациентов мы наблюдали повышенный уровень ТТГ при пониженном св.Т4 и нормальном уровне св.Т3, что соответствует предварительному диагнозу – манифестный (явный) гипотиреоз. По этнической принадлежности данные пациенты были буряты, женского пола, среднего и пожилого возраста. Сведения об установленном ранее диагнозе,

связанном с патологией щитовидной железы, в анамнезе не отмечено. Субклинический гипотиреоз был выявлен у 8 пациентов (5 буряты, 3 русские). При разделении по возрасту 5 пациентов относились к группе молодого возраста, 3 - к пожилой возрастной группе (табл. 2). Таким образом, доля случаев гипотиреоза среди пациентов с нарушениями слуха в Бурятии, со-

ответствующих клинической картине синдрома Пендреда, составила 7,3% (67,7% - субклинический гипотиреоз, 33,3% - манифестный гипотиреоз) (рисунок).

Как правило, у пациентов с синдромом Пендреда в тканях щитовидной железы наблюдается нарушение организации йода, опос-

редованное нарушением нормальной конформации белка пендрина (анионообменник) на апикальной мембране тироцитов, который должен транспортировать йод из тироцита в фолликул. Апикальный йодистый отток стимулируется ТТГ [17]. В условиях достаточного потребления пищевого йода большинство людей с синдромом Пендреда клинически и биохимически эутиреоидны (уровни гормонов щитовидной железы находятся в референсных значениях) [4, 10, 12, 19], однако если пищевого йодида недостаточно, у пациентов с синдромом Пендреда может наблюдаться субклинический или манифестный (явный) гипотиреоз [2, 9]. Например, пациенты с документированными биаллельными мутациями в гене *SLC26A4* из стран с высоким потреблением йода, таких как Япония и Корея, всегда эутиреоидны [3, 6, 13]. В настоящее время зоб не считается постоянным признаком при синдроме Пендреда, поскольку он присутствует у 60-80% пациентов [14, 18]. Возможно, явный и субклинический гипотиреоз у 12 глухих пациентов опосредован воз-



Доля случаев гипотиреоза среди пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда.

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон, св.Т3 – свободный трийодтиронин, св.Т4 – свободный тироксин; ↑ - уровень выше референсных значений; ↓ - уровень ниже референсных значений.

растом или недостаточностью потребления йода, тем не менее не исключено, что причиной гипотиреоза у данных пациентов может служить дефект белка пендрина, который нарушает органификацию йода в тканях щитовидной железы и вызывает синдром Пендреда. Для этой группы пациентов требуется проведение дополнительных исследований с помощью компьютерной томографии височной кости (синдромо-специфические аномалии внутреннего уха по типу EVA / Mondini), перхлоратного теста (для выяснения дефекта йодидной органификации в щитовидной железе) и молекулярно-генетических исследований для поиска казуативных вариантов, ответственных за развитие синдрома Пендреда (ген SLC26A4).

Выводы:

1. Анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов с нарушениями слуха из Республики Бурятия показал, что у 7,9% (13 из 164) пациентов можно предположить нарушение нормальной работы щитовидной железы.

2. В целом 7,3% глухих пациентов с гипотиреозом (12 из 164) формально соответствовали клинической картине, характерной для синдрома Пендреда.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при поддержке грантов РФФИ (18-05-600035_Арктика, 18-015-00212_A, 20-015-00328_A).

Литература

1. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова; под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. - М.: Медицина, 2000. - С. 252-253. - ISBN 5-225-04375-5
2. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I. Diseases of the endocrine system: guide for doctors; ed. Acad. RAMN I.I. Dedov, - M.: Medicine, 2000. c. 252-253. (In Russ.).
3. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome / TO Gonzalez, AO Karamanoglu, Ceballos CJ, et.al. // Eur J Endocrinol. - 2001. - 144. - P. 585-593. doi: 10.1530/eje.0.1440585
4. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese / Tsukamoto K., Suzuki H., Harada D, et.al // Eur J Hum Genet. - 2003. - 11. - P. 916-922 [cross-ref] doi: 10.1038/sj.ejhg.5201073
5. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome) a study of 207 families / GR Fraser // Ann Hum Genet. - 1965. - 28. - P. 201-249. doi: 10.1111/j.1469-1809.1964.tb00479.x
6. Garabet Diramerian L, Ejaz S. Pendred Syndrome. [Updated 2019 Oct 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
7. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans / HJ Park, SJ Lee, HS Jin et al. // Clin Genet. - 2005. - 67. - P. 160-165. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00386.x
8. Goitre and Deafness / LR Nilsson, N Borgfors, I Gamstorp, et.al. // Nonendemic Acta Paediatr. - 1964. - 53. - P.117-131 doi: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07218.x
9. Koffler T. Genetics of Hearing Loss: Syndromic / T Koffler, K Ushakov, KB Avraham // Otolaryngol. Clin. North Am. - 2015. - 48(6). - P. 1041-1061. doi: 10.1016/j.otc.2015.07.007
10. Kopp, P. et al. Phenocopies for deafness and goiter development in a large inbred kindred with Pendred's syndrome caused by a novel mutation in the PDS gene. J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. - 84. - P. 336-341 doi: 10.1210/jcem.84.1.5398
11. Medeiros-NG. Pendred's syndrome: association of congenital deafness with sporadic goiter Inherited disorders of the thyroid system Boca Raton / G Medeiros-N, JB Stanbury // CRC Press. - 1994. - P. 81-105
12. Mehl AL. The Colorado newborn screening project, 1992-1999: on the threshold of effective of population based universal newborn hearing screening / AL Mehl, V Thompson // Pediatrics. - 2002. - 109. - P. 1-8. doi: 10.1542/peds.109.1.e7
13. Morton CC. Newborn hearing screening - A silent revolution / CC Morton, WE Nance // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 2151-2164. doi: 10.1056/NEJMr050700
14. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness / HJ Park, S Shaukat, XZ Liu, et al. // J Med Genet. - 2003. - 40. - P. 242-248. doi: 10.1136/jmg.40.4.242
15. Pendred syndrome-100 years of underascertainment? / W Reardon, R Coffey, PD Phelps, et.al. // QJM. - 1997. - 90. - P. 443-447 doi: 10.1093/qjmed/90.7.443
16. Prevalence, age of onset and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome / W Reardon, R Coffey, T Chowdhury, et.al. // J Med Genet. - 1999. - 36. - P. 595-598.
17. Smith N. Delayed diagnosis of Pendred syndrome / N Smith, JM U-King-Im, J Karalliedde // BMJ Case Rep. - 2016. - Sep 12. - P. 215-217 doi: 10.1136/bcr-2016-215271
18. Thyrotropin regulation of basolateral Cl- and I- effluxes in thyroid follicles in culture / C Gérard, B Verrier, J Mauchamp, et.al. // Molecular and Cellular Endocrinology. - 1994. - 106(1-2). - P. 195-205. doi: 10.1016/0303-7207(94)90203-8
19. Transcriptional regulation of the pendrin gene / J Rozenfeld, E Efrati, L Adler, et.al. // Cell. Physiol. Biochem. - 2011. - 28(3). - P. 385-396. doi: 10.1159/000335100
20. Trotter WR. The association of deafness with thyroid dysfunction / WR Trotter // Br Med Bull. - 1960. - 16. - P. 92-98.
21. Wémeau JL. Pendred syndrome / JL Wémeau, P Kopp // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2017. - Mar;31(2). - P. 213-224. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.011