SOUTH ARAL SEA MEDICAL JOURNAL

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
19 92
URGANCH FILIALI

ISSN

звукопроведения по интервалам III–V и I–V, что свидетельствует о патологии слуха центрального генеза с нарушением проведения нервных импульсов на уровне нижней и средней трети моста мозга ($p \leq 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амонов А. Ш. Комплексный подход к хирургическому лечению сенсоневральной тугоухости у детей. Автореферат диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам, Ташкент, 2018. - С.39
2. Асмолова Г. А. и др. Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития у детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы //М.: Союз педиатров России, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. – 2014. - С.61-77.
3. Гарбарук Е.С. Аудиологический скрининг глубоконедоношенных детей методом задержанной вызванной отоакустической эмиссии / Е.С. Гарба- рук // Российская оториноларингология. - 2005. - N1. - С. 47-50.
4. Глухота и потеря слуха. Основные факты ВОЗ. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss
5. Дульнев В. В., Слюсарь Т. А. Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом //Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9. – №. 1.
6. Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. Эпидемиология нарушений слуха у детей. В кн.: Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005; С.656–657.
7. Клиточенко Г. В., Малюжинская Н. В. Этиология, патогенез и диагностика перинатального поражения нервной системы у детей //Лекарственный вестник. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 38-41.
8. Хайдарова Г.С. Разработка дифференциально-диагностических критериев и способов реабилитации детей с сенсоневральной тугоухостью Автореф. дис…д.м.н. Ташкент., 2017; С. 34.
9. Хушвакова Н.Ж. Клинические и молекулярно-генетические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей ДИСС
10. Birkenhäger R. et al. Non-syndromic hereditary hearing impairment //Laryngo-rhino- Joint otologie. – 2007. – Т. 86. – №. 4. – P. 299-309; quiz 310-3.
11. Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, Directors of Speech, Hearing Programs in State Health. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Pediatrics. 2000;106(4)-P.798–817

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ У ДЕТЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ ПЦР-СКРИНИНГА

Мадримова А.Г., Хайдарова Г.С., Машарифов Х.Ш.

Ургенчский филиал ТМА

Аннотация. Настоящее исследование посвящено разработке алгоритма раннего выявления сенсоневральной тугоухости у детей с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обследовано 235 детей с нарушениями слуха, из которых у 132 проведено молекулярно-генетическое тестирование на мутации в генах GJB2, SLC26A4 и MT-RNR1. Мутации в гене *GJB2* были выявлены у 29,5% детей, в *SLC26A4* — у 12,9%, и в

MT-RNR1 — у 4,5%. У 12,9% детей обнаружены варианты неопределённой клинической значимости (VUS). Результаты исследования подтверждают высокую информативность ПЦР-диагностики в выявлении наследственных форм тугоухости и обосновывают необходимость её внедрения в программы раннего скрининга.

Ключевые слова: *сенсоневральная тугоухость, дети, ПЦР-диагностика, GJB2, SLC26A4, MT-RNR1, скрининг слуха, генетика.*

Annotatsiya. Ushbu tadqiqot bolalarda sensor neyron eshitish buzilishlarini erta aniqlash bo‘yicha algoritm ishlab chiqishga va unda polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usullaridan foydalanishga bag‘ishlangan. Umumiy 235 nafar eshitishida nuqsoni bor bola tekshirildi, ulardan 132 nafarida GJB2, SLC26A4 va MT-RNR1 genlaridagi mutatsiyalarni aniqlash uchun molekulyar-genetik PZR-tahlil o‘tkazildi. *GJB2* genidagi mutatsiyalar 29,5%, *SLC26A4* — 12,9% va *MT-RNR1* — 4,5% bolalarda aniqlandi. 12,9% holatda noma’lum klinik ahamiyatli variantlar (VUS) kuzatildi. Tadqiqot natijalari PZR-diagnostikaning yuqori samaradorligini tasdiqlaydi va uni erta eshitish skrining dasturlariga kiritish zarurligini asoslaydi.

Kalit so‘zlar: *sensor neyron karsoqlik, bolalar, PZR-diagnostika, GJB2, SLC26A4, MT-RNR1, eshitish skriningi, genetika.*

Abstract. This study focuses on the development and implementation of an early detection algorithm for sensorineural hearing loss in children using polymerase chain reaction (PCR) methods. A total of 235 children with hearing impairment were examined, including 132 who underwent PCR-based genetic testing for GJB2, SLC26A4, and MT-RNR1 mutations. Mutations in *GJB2* were identified in 29.5% of cases, *SLC26A4* in 12.9%, and *MT-RNR1* in 4.5%. Variants of uncertain clinical significance (VUS) were found in 12.9% of children. The findings confirm the high diagnostic value of PCR testing in detecting hereditary hearing loss and support its inclusion in early screening protocols.

Keywords: sensorineural hearing loss, children, PCR diagnostics, GJB2, SLC26A4, MT-RNR1, hearing screening, genetics.

Актуальность. Раннее выявление нарушений слуха у детей имеет решающее значение для их полноценного физического, психоэмоционального и речевого развития. Согласно данным Международной ассоциации по слуху и коммуникации (International Federation of ORL Societies, 2023), задержка в диагностике нарушений слуха даже на 6 месяцев может привести к существенным трудностям в формировании речи, когнитивных навыков и социального взаимодействия. Этиологический спектр врожденной и ранней детской тугоухости крайне широк. Среди наиболее значимых факторов выделяют генетические мутации, перинатальные осложнения, внутриутробные инфекции, а также воздействие ототоксических препаратов. Генетические причины составляют до 50% всех случаев врожденной нейросенсорной тугоухости. Особую актуальность приобретает применение современных молекулярно-генетических методов диагностики. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ПЦР в реальном времени (real-time PCR) позволяют с высокой точностью выявлять мутации в генах, ассоциированных с нарушениями слуха, в частности мутации в генах GJB2 (коннексин 26), SLC26A4 и MT-RNR1.

Целью исследования является разработка и внедрение алгоритма раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материал и методы. В рамках проведенного исследования было обследовано 235 детей в возрасте от 12 месяцев до 17 лет. Среди них 125 детей обучались в специализированной государственной школе-интернате для слабослышащих детей № 32 города Ургенча; 110 детей находились на лечении в ЛОР-отделении Ташкентской медицинской академии в период с 2019 по 2024 годы. Критерии включения в исследование включали наличие установленной тугоухости различной степени тяжести, отсутствие синдромальных форм заболевания и согласие родителей на участие в исследовании. В дополнение к клиническому обследованию было организовано анкетирование родителей детей с установленной несиндромальной нейросенсорной тугоухостью (ННСТ), что

позволило получить информацию о семейном анамнезе, факторах риска, акушерском анамнезе и особенностях слухоречевого развития. Методы обследования включали:первичный аудиологический скрининг (ОАЭ, аАВР), расширенную аудиометрию, молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР на наиболее частые мутации в генах GJB2, SLC26A4, MT-RNR1.

Результаты исследования. Анализ распределения степени тяжести нейросенсорной тугоухости у обследованных детей показал, что наибольшая доля пациентов имела тяжёлую степень нарушения слуха (27,7%), глубокую степень (25,0%) и полную глухоту (9,0%). Указанные формы тугоухости характеризуются выраженным снижением слуховой функции и, как правило, ассоциированы с наличием генетических мутаций, что обуславливает необходимость более углубленного молекулярно-генетического исследования данной группы.

Умеренная степень тугоухости была выявлена у 23,4% детей, лёгкая — у 14,9%. Несмотря на меньшую распространённость, случаи лёгкой и умеренной тугоухости также могут иметь наследственную природу, особенно в контексте мутаций, влияющих на структуру и функционирование слухового анализатора. Это подчёркивает необходимость включения детей с любым уровнем снижения слуха в программы генетического скрининга.

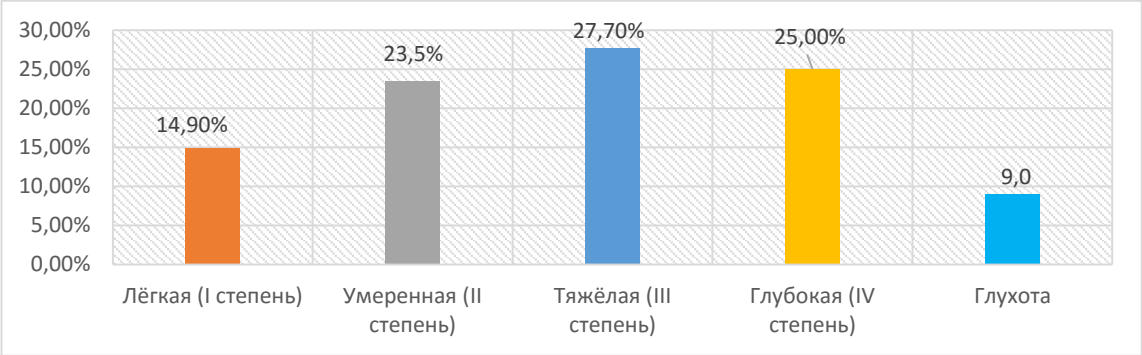

Рис.1. Структура нейросенсорной тугоухости у детей по степени тяжести

Полученные данные о распределении степеней тяжести нейросенсорной тугоухости у детей подчёркивают важность углублённого изучения генетических механизмов, лежащих в основе данного состояния. Высокая доля тяжёлых и глубоких форм тугоухости, как правило, коррелирует с наличием мутаций в ключевых генах, ответственных за формирование и функционирование слухового анализатора. Исследование молекулярно-генетических основ патологии не только способствует более полному пониманию патогенеза заболевания, но и открывает перспективы для разработки эффективных методов ранней диагностики, прогнозирования течения болезни и индивидуализированного подхода к терапии и реабилитации пациентов.

Согласно результатам возрастной стратификации обследованных детей с нейросенсорной тугоухостью, наибольшая доля пациентов приходится на возрастную категорию 5–7 лет, где было зарегистрировано 22 девочки и 29 мальчиков, что составляет 20,8% и 22,5% соответственно. Общая численность детей в данной группе достигла 51 человека, что указывает на пик выявляемости нарушений слуха именно в этом возрасте.

В группе 3–5 лет наблюдалось 43 ребенка (19 девочек и 24 мальчика), доля которых составила 17,9% и 18,6% соответственно. Возрастные группы 1–3 года и 0–1 год характеризовались значительно меньшим количеством обследованных: 21 и 1 ребенок соответственно (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Возрастная группа	Девочки (m)	Мальчики (M)	Общее количество	Доля девочек (%)	Доля мальчиков (%)
0-1 год	0	1	1	0.0	0.8
1-3 года	9	12	21	8,5	9,3
3-5 лет	19	24	43	17,9	18,6
5-7 лет	22	29	51	20,8	22,5
7-10 лет	18	23	41	17.0	17,8
11-13 лет	14	18	32	13,2	14.0
14-16 лет	13	16	29	12,3	12,4
16-18 лет	11	16	27	10,4	12,4
Итого	**106**	**129**	**235**	**100.0**	**100.0**

Таблица демонстрирует преобладание случаев нейросенсорной тугоухости в возрастной группе 5–7 лет среди как девочек (20,8%), так и мальчиков (22,5%), что отражает тенденцию к позднему выявлению патологии слуха. В возрастных группах до 3 лет диагностируемость значительно ниже, что подчёркивает необходимость внедрения раннего скрининга с применением как аудиологических, так и молекулярно-генетических методов.

Ранняя диагностика нарушений слуха у детей играет ключевую роль в предупреждении задержки речевого и психоэмоционального развития. Традиционные аудиологические методы (отоакустическая эмиссия, слуховые вызванные потенциалы) обладают высокой чувствительностью, однако не всегда позволяют выявить скрытые или прогрессирующие формы нейросенсорной тугоухости. В этой связи интеграция молекулярно-генетических методов диагностики, в частности полимеразной цепной реакции (ПЦР), в скрининговые и диагностические программы является важнейшим элементом современной практики.

Рисунок 2. Сводная схема алгоритма обследования

Этап обследования	Мероприятия	Примечания
1. Первичный скрининг	ОАЭ и/или аАВР у всех новорождённых	До 3 месяцев жизни
2. Оценка факторов риска	Анализ анамнеза, клиники	У всех детей
3. ПЦР-диагностика	GJB2, SLC26A4, MT-RNR1	При подозрении на ННСТ или наличии риска
4. Интерпретация результатов	Определение типа мутаций	Персонализация наблюдения и лечения
5. Реабилитация	Планирование слухоречевой коррекции	Включение родителей в процесс

Молекулярно-генетическое обследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) было проведено у 132 детей с подтверждённой или предполагаемой нейросенсорной тугоухостью, в том числе у детей с положительным семейным анамнезом, клиническими признаками прогрессирующего снижения слуха и/или отягощёнными перинатальными факторами.

Ген-мишень	Тип мутации	Количество детей	Доля от обследованных (%)
GJB2	c.35delG, c.167delT и др.	39	29,5%
SLC26A4	p.H723R, IVS7-2A>G и др.	17	12,9%
MT-RNR1	A1555G	6	4,5%

VUS*	Варианты неопределённого значения	17	12,9%
Без выявленных мутаций	—	53	40,2%

Рисунок 3. Распределение выявленных мутаций.

** VUS — variants of uncertain significance (варианты неопределённой клинической значимости)*

В таблице представлены результаты молекулярно-генетического обследования 132 детей с подозрением на нейросенсорную тугоухость, проведённого с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Представленные данные отражают частоту выявления патогенных мутаций в трёх наиболее клинически значимых генах — GJB2, SLC26A4 и MT-RNR1, ассоциированных с врождёнными и прогрессирующими формами нейросенсорной тугоухости у детей. Кроме того, в таблице отражены случаи выявления генетических вариантов неопределённой клинической значимости (VUS), а также доля пациентов, у которых мутации в указанных локусах не были обнаружены.

Такое распределение позволяет не только охарактеризовать генетическую структуру тугоухости в исследуемой выборке, но и служит основой для оценки эффективности предложенного алгоритма раннего выявления с применением ПЦР-диагностики, а также целесообразности расширения диагностической панели в клинической практике.

Ген GJB2, кодирующий белок Connexin 26, оказался наиболее часто поражённым среди обследованных пациентов: у 29,5% детей были выявлены патогенные мутации, включая такие распространённые варианты, как c.35delG и c.167delT. Эти мутации нарушают структуру и функцию межклеточных щелевых соединений (gap-junctions) во внутреннем ухе, нарушая ионный гомеостаз эндолимфы, что в свою очередь приводит к нарушению передачи звуковых сигналов.

Результаты подтверждают доминирующее значение *GJB2* в развитии несиндромальной врождённой нейросенсорной тугоухости. У большинства детей с данной мутацией диагностированы двусторонние симметричные формы III и IV степени, выявленные в возрасте до 3 лет, что подчёркивает тяжёлое течение и раннюю манифестацию заболевания. Эти данные обосновывают необходимость приоритизации тестирования *GJB2* при первичном генетическом скрининге детей с подозрением на наследственную тугоухость.

Мутации в гене SLC26A4, кодирующем белок-переносчик анионов (pendrin), были выявлены у 12,9% детей, что подтверждает его роль в патогенезе как синдромальной, так и несиндромальной тугоухости. Наиболее распространёнными вариантами оказались IVS7-2A>G и p.H723R, ассоциированные с развитием синдрома Пенреда и структурными аномалиями внутреннего уха, включая расширение водопровода преддверия (EVA). У 5 детей с мутациями *SLC26A4* по результатам нейровизуализации (МРТ/КТ) было подтверждено наличие EVA, а в клинической картине регистрировались нестабильный слуховой порог и вестибулярные нарушения.

Эти данные подчёркивают необходимость включения молекулярного анализа *SLC26A4* у детей с прогрессирующей формой тугоухости, флюктуирующим течением и клиническими признаками вестибулярной дисфункции.

Мутация A1555G в митохондриальном гене MT-RNR1, кодирующем 12S рРНК, была выявлена у 6 детей (4,5%). Эта мутация приводит к повышенной чувствительности к аминогликозидным антибиотикам и способна индуцировать быстрое и необратимое снижение слуха даже после однократного введения ототоксичного препарата. У всех обследованных с данной мутацией в анамнезе зафиксировано применение

аминогликозидов (гентамицина, амикацина), после чего развивалась двусторонняя глухота I–II степени тяжести в течение первых месяцев жизни.

Выявление *MT-RNR1* до назначения ототоксичных антибиотиков позволяет предотвратить медикаментозно индуцированную тугоухость, что подчёркивает прямую клиническую значимость ПЦР-диагностики в неонатологии, педиатрии и оториноларингологии.

У 17 детей (12,9%) были выявлены варианты неопределённой клинической значимости (VUS), преимущественно в генах *GJB2* и *SLC26A4*. Эти варианты не имеют однозначной интерпретации по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics), однако могут обладать потенциальной патогенностью в зависимости от модифицирующих факторов.

Пациенты с VUS находятся под динамическим наблюдением, с регулярным аудиологическим мониторингом. В случае изменения клинического статуса или накопления данных о патогенности соответствующих мутаций возможен пересмотр диагноза. Результаты подчёркивают важность формирования национальных баз данных генетических вариантов, особенно в регионах с этнической спецификой.

У 53 детей (40,2%) ПЦР-анализ не выявил мутаций в исследуемых локусах. Учитывая тяжесть клинической картины у части этих пациентов, предполагается участие других, не охваченных ПЦР-панелью генов, либо наличие негенетических факторов (перинатальная гипоксия, инфекции, травмы). Для таких пациентов целесообразным следующим этапом является проведение расширенного генетического тестирования, включая NGS (секвенирование нового поколения) и MLPA-анализ.

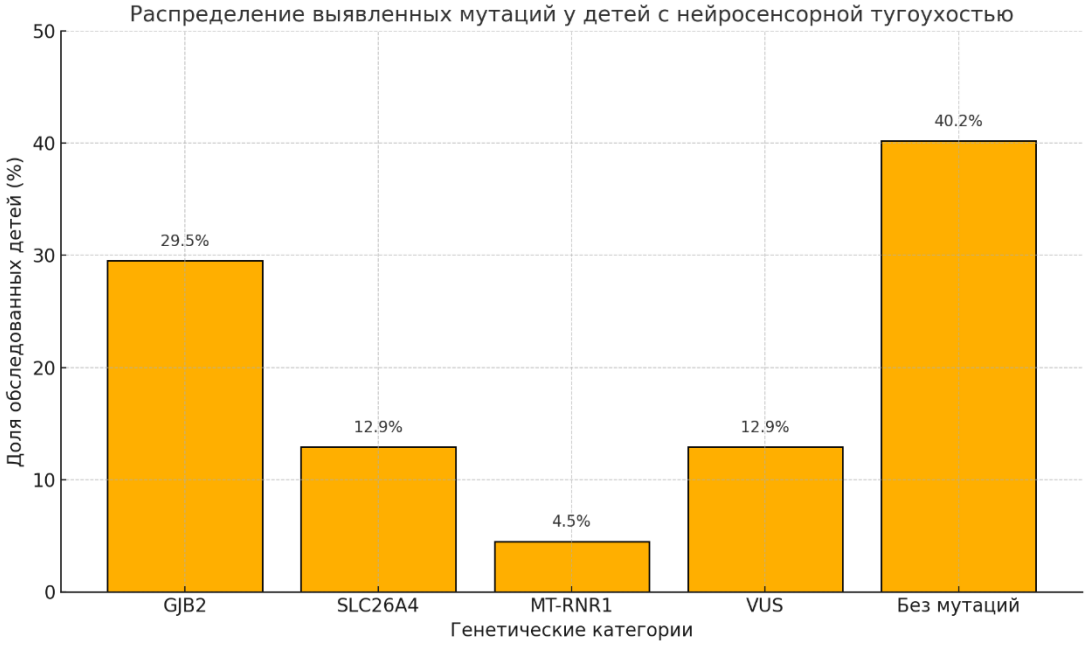

Рисунок 4. Распределение выявленных мутаций у обследованных детей.

Таким образом, проведённый молекулярно-генетический анализ с использованием ПЦР-технологий подтвердил высокую распространённость наследственных форм нейросенсорной тугоухости у детей. Наибольшую диагностическую значимость продемонстрировал анализ гена GJB2, мутации в котором являются ведущей причиной несиндромальной врождённой тугоухости. Выявление изменений в генах SLC26A4 и MT-RNR1 позволило установить прогрессирующее течение заболевания и предотвратить ототоксическое поражение слуха соответственно.

Полученные данные обосновывают необходимость включения ПЦР-диагностики в структуру алгоритма раннего выявления нарушений слуха, особенно в группах риска и при наличии клинических признаков тяжёлой или прогрессирующей формы. Помимо

индивидуализации лечебно-реабилитационных мероприятий, данная стратегия обеспечивает профилактику осложнений, оптимизирует маршрутизацию пациента и повышает эффективность медицинской помощи.

Выводы. Ранняя диагностика нейросенсорной тугоухости у детей имеет решающее значение для своевременного начала коррекционных мероприятий, формирования речи и социализации ребёнка. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) продемонстрировал высокую эффективность в выявлении наследственных форм тугоухости, особенно в случаях, ассоциированных с мутациями в генах *GJB2, SLC26A4* и *MT-RNR1*. На основании результатов ПЦР-исследования было установлено, что 47,7% детей с нарушением слуха имеют генетически подтверждённую форму заболевания, что обосновывает целесообразность внедрения ПЦР-диагностики на раннем этапе обследования. Выявление мутации A1555G в гене MT-RNR1 позволило своевременно отменить ототоксическую терапию, что предотвратило развитие вторичной глухоты у ряда пациентов. У пациентов без выявленных мутаций и при сохраняющемся клиническом подозрении на наследственную патологию целесообразно использовать расширенные методы молекулярной диагностики (NGS-панели, MLPA), а также продолжать наблюдение.

Комплексный междисциплинарный подход, включающий ПЦР-диагностику, аудиометрию, клиническое обследование и генетическое консультирование, обеспечивает максимальную точность диагностики и индивидуализацию терапии.

Список литературы

1. Глухота и потеря слуха. Основные факты ВОЗ. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss
2. Дульнев В. В., Слюсарь Т. А. Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом //Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9. – №. 1.
3. Таварткиладзе, Г.А. Руководство по клинической аудиологии / Г.А. Таварткиладзе. – М.: Медицина, 2013. –С.176-180.
4. Хайдарова Г.С. Разработка дифференциально-диагностических критериев и способов реабилитации детей с сенсоневральной тугоухостью Автореф. дис…д.м.н. Ташкент., 2017; С. 34.
5. Birkenhäger R. et al. Non-syndromic hereditary hearing impairment //Laryngo-rhino- Joint otologie. – 2007. – Т. 86. – №. 4. – P. 299-309; quiz 310-3.
6. Li M. M. et al. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) //Genetics in Medicine. – 2022. – Т. 24. – №. 7. – С. 1392-1406.
7. Olusanya B. O., Somefun A. O., Swanepoel D. W. The need for standardization of methods for worldwide infant hearing screening: a systematic review //The Laryngoscope. – 2008. – Т. 118. – №. 10. – P. 1830-1836.
8. Parker M. J. et al. Population-Based Genetic Study of Childhood Hearing Impairment in the Trent Region of the United Kingdom: Estudio Genetico Sobre Sordera Infantil en una Poblacion de la Region de Trent en el Reino Unido //Audiology. – 2000. – Т. 39. – №. 4. – P. 226-231.
9. Petersen M. B., Willems P. J. Non- syndromic, autosomal- recessive deafness //Clinical genetics. – 2006. – Т. 69. – №. 5. – P. 371-392.
10. Pourarian S, Khademi B, Pishva N, Jamali A. Prevalence of hearing loss in newborns admitted to neonatal intensive care unit. Iran J. Otorhinolaryngol. 2012;24(68):129–34.
11. Romand R, ed. Development of Auditory and Vestibular Systems 2. Amsterdam, New York: Elsevier; 1992
12. Seligman K. L. et al. Genetic causes of hearing loss in a large cohort of cochlear implant recipients //Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2022. – Т. 166. – №. 4. – С. 734-737.