

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Алгоритм раннего выявления нарушений слуха у детей с
использованием ПЦР-диагностики
(методические рекомендации)**

Ташкент–2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

Ташкентская медицинская академия

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Экспертного совета
Ташкентской медицинской
академии д.м.н., профессор
_____ Ахмедов Х.С.
«__» _____ 2025 г.

Алгоритм раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием
ПЦР-диагностики
(методические рекомендации)

Ташкент–2025

Алгоритм раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием ПЦР-диагностики –2025., 22 с.

СОСТАВИТЕЛИ:

Хайдарова Гавхар Саидахматовна – д.м.н., доцент кафедры Отоларингологии ТМА.

Мадримова Азиза Гаибназаровна – самостоятельный соискатель кафедры Отоларингологии ТМА.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

1. Доцент кафедры Отоларингологии ТМА, д.м.н.:

Джураев Ж.А.

2. Заведующий кафедрой Оториноларингологии ТГСИ д.м.н.:

Шамсиев Д.Ф.

Методическая рекомендация рассмотрена и утверждена на Проблемной комиссии ТМА (протокол №__ от _____ г.) и Ученом Совете ТМА (протокол №__ от _____ г.).

Данная методическая рекомендация разработана для специалистов в области медицины и направлена на улучшение диагностики, лечения и реабилитации детей с несиндромальными генетическими нарушениями слуха. В работе представлены современные алгоритмы выявления патологий слухового анализатора, включая использование молекулярно-генетических и аудиологических методов.

В документе изложен порядок применения клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов (ПЦР-диагностики) для оценки функции слухового анализатора. Алгоритм эффективно помогает в диагностике врождённых и рано приобретённых нарушений слуха, особенно нейросенсорной тугоухости, связанной с мутациями гена *GJB2*.

В рекомендациях представлена последовательность проведения обследований слуха у детей при наличии факторов риска, а также методика проведения генетического скрининга с использованием ПЦР. На примерах клинических случаев даны практические рекомендации по интерпретации результатов и определению мер ранней реабилитации.

Методические рекомендации предназначены для педиатров, оториноларингологов, неонатологов, сурдологов и врачей общей практики.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение слуха у детей остается одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и оториноларингологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2023), около 34 миллионов детей в мире страдают различными формами тугоухости. Раннее выявление нарушений слуха имеет решающее значение для своевременного начала коррекционных мероприятий, предотвращения задержки речевого и когнитивного развития и интеграции детей в общество.

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 (Smith R.J.H., 2021; Shearer A.E., 2019). Из них около 80% являются несиндромальными, в то время как оставшиеся 20% связаны с синдромальными формами патологии (Yan D., Liu X.Z., 2022).

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. Раннее определение генетических предрасположенностей дает возможность прогнозировать тяжесть течения заболевания, разрабатывать индивидуализированные программы наблюдения и вмешательства.

В последние годы многочисленные исследования подчеркивают эффективность включения ПЦР-диагностики в алгоритмы скрининга слуховых нарушений у новорожденных (Chung W-H., 2020; Wu C-C., 2021). В частности, работы Sohn E.S. и коллег (2020) продемонстрировали, что интеграция генетического тестирования с классическим аудиологическим скринингом позволяет выявить скрытые случаи тугоухости, которые могут быть пропущены при стандартной отоакустической эмиссии (ОАЭ) или аудиометрии.

В ряде стран уже реализованы национальные программы по раннему выявлению генетически обусловленных нарушений слуха у детей, что позволило значительно улучшить прогноз для таких пациентов (Wang Q.J., 2019; Sloan-Heggen C.M., 2016).

Несмотря на достигнутые успехи, в клинической практике Узбекистана использование ПЦР-диагностики в раннем выявлении тугоухости у детей все еще недостаточно распространено. Существует необходимость в разработке стандартизированного алгоритма, который сочетает аудиологические методы с молекулярно-генетическим скринингом, обеспечивая комплексный подход к ранней диагностике.

Настоящие методические рекомендации ставят перед собой цель — разработать и внедрить алгоритм раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием ПЦР-диагностики, основанный на анализе современных международных данных и адаптированный к условиям отечественной медицины.

Актуальность проблемы. 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.

На сегодняшний день в большинстве стран мира внедрены программы универсального неонатального скрининга слуха, основным инструментом которых является регистрация отоакустической эмиссии (ОАЭ) и автоматическая слуховая эвоцированная реакция мозга (аАВР). Однако классические методы имеют ограничения: в частности, они не выявляют «отложенные» или прогрессирующие формы тугоухости, вызванные генетическими мутациями, инфекциями или митохондриальными нарушениями (Shearer A.E., 2019; Smith R.J.H., 2021).

Генетические факторы в структуре врожденной и ранней детской тугоухости занимают ключевое место. Более 50% случаев нейросенсорной тугоухости имеют наследственную природу. Среди них мутации в генах GJB2, SLC26A4, MT-RNR1 и других являются наиболее распространёнными и ответственными за развитие как врожденной, так и поздно манифестирующей тугоухости (Chung W-H., 2020; Yan D., Liu X.Z., 2022).

Особенно актуальным становится использование методов ПЦР-диагностики для идентификации детей, находящихся в группе риска по развитию нарушений слуха. Современные молекулярно-генетические методы позволяют выявлять:

врожденные мутации, приводящие к немедленной тугоухости,
генетические аномалии, ассоциированные с отсроченным началом или прогрессирующей потерей слуха,
чувствительность к ототоксическим препаратам (например, мутация MT-RNR1, связанная с ототоксичностью аминокликозидов).

Интеграция ПЦР-скрининга в алгоритмы ранней диагностики позволяет значительно повысить эффективность выявления нарушений слуха на доклинической стадии, обеспечить динамическое наблюдение за детьми группы риска и принять своевременные меры для сохранения слуховой функции (Wu C.C., 2021; Cohn E.S., 2020).

Для медицинских учреждений Республики Узбекистан разработка и внедрение унифицированного алгоритма, включающего молекулярно-генетические методы, является важным шагом в направлении

совершенствования системы ранней диагностики, сокращения инвалидизации вследствие нарушений слуха и улучшения качества жизни будущих поколений.

Таким образом, создание методических рекомендаций по алгоритму раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием ПЦР-диагностики является научно обоснованным, социально значимым и медицински необходимым мероприятием.

Цель. Основной целью настоящих методических рекомендаций является разработка и внедрение алгоритма раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Задачи. Для достижения поставленной цели в рамках настоящих методических рекомендаций решаются следующие задачи:

1. Анализ современного состояния проблемы ранней диагностики нарушений слуха у детей, с акцентом на роль генетических факторов в этиологии заболевания.
2. Определение показаний для применения ПЦР-диагностики в выявлении детей с риском развития врожденной и прогрессирующей тугоухости.
3. Разработка алгоритма раннего выявления нарушений слуха, интегрирующего аудиологические методы скрининга и молекулярно-генетические исследования.
4. Формулирование критериев для отбора детей на этапах первичного и уточняющего скрининга, в том числе с учетом анамнеза, клинических и генетических данных.
5. Оценка прогностической значимости выявленных мутаций для определения тактики динамического наблюдения и коррекционных мероприятий.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) в диагностике нарушений слуха позволяет выявлять мутации на молекулярном уровне, что значительно расширяет возможности ранней диагностики. ПЦР-тестирование обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет быстро и точно определить наличие патогенных изменений в геноме и тем самым прогнозировать риск развития или прогрессирования тугоухости.

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, аABR),
- расширенную аудиометрию,
- молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР на наиболее частые мутации в генах GJB2, SLC26A4, MT-RNR1.

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.

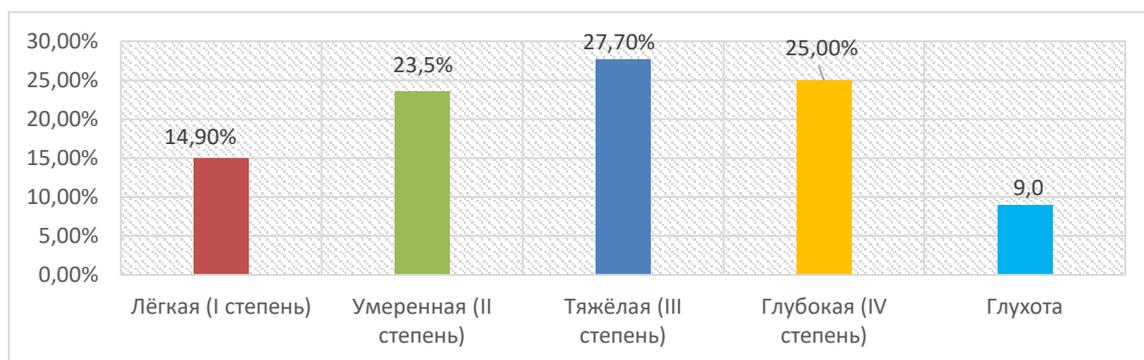


Рис.1. Структура нейросенсорной тугоухости у детей по степени тяжести

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.

Алгоритм обследования детей с нарушениями слуха с использованием ПЦР-диагностики

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.

5.2. Последовательность этапов обследования

Этап 1. Первичный аудиологический скрининг

На данном этапе проводится обязательное обследование всех новорождённых с использованием методов:

- Отоакустической эмиссии (ОАЭ);
- Автоматических слуховых вызванных потенциалов мозга (аАВР).

Целью скрининга является раннее выявление детей с подозрением на нарушение слуха или с неинформативными результатами обследования, требующими дальнейшего углублённого изучения.

Этап 2. Оценка факторов риска развития нарушений слуха

Всем детям, независимо от результатов первичного скрининга, проводится тщательная оценка наличия факторов риска, включая:

- Отягощённый семейный анамнез по нейросенсорной тугоухости.
- Внутриутробные инфекции (цитомегаловирус, токсоплазмоз, краснуха и др.).
- Перинатальные осложнения (асфиксия, гипербилирубинемия, недоношенность).
- Применение ототоксичных препаратов, особенно аминогликозидов.
- Задержку речевого развития по сравнению с возрастными нормами.

При наличии одного или более факторов риска показано проведение молекулярно-генетического тестирования.

Этап 3. Назначение и проведение ПЦР-диагностики

ПЦР-диагностика проводится у детей:

- с выявленным снижением слуха;
- с высоким риском по анамнезу;
- при неясной этиологии нарушений слуха.

Обязательные генетические маркеры для тестирования:

- **GJB2** (Connexin 26) — наиболее частая причина несиндромальной нейросенсорной тугоухости;
- **SLC26A4** — ассоциирован с синдромом Пенреда и EVA;
- **MT-RNR1** — митохондриальная мутация, ассоциированная с повышенной чувствительностью к ототоксичным препаратам.

В случае необходимости проводится расширенное тестирование с использованием многоцелевых панелей для детекции других мутаций.

Этап 4. Интерпретация результатов молекулярного тестирования

Результаты ПЦР-диагностики классифицируются следующим образом:

- Выявление патогенной мутации: диагноз наследственной формы тугоухости подтверждается; разрабатывается персонализированная стратегия лечения и реабилитации.
- Обнаружение варианта неопределённой клинической значимости: пациент ставится на динамическое наблюдение с повторным обследованием через определённые интервалы времени.
- Отрицательный результат: в случае отсутствия мутаций продолжается стандартное аудиологическое наблюдение.

Этап 5. Дальнейшее ведение пациента

На основании полученных данных:

- Дети направляются на консультацию к врачу-генетику и детскому оториноларингологу.
- Разрабатывается индивидуальный план реабилитации, включая слухопротезирование или подготовку к кохлеарной имплантации при необходимости.
- Обеспечивается регулярный мониторинг слуховой функции для выявления признаков прогрессирования тугоухости.
- Проводится консультирование родителей о характере заболевания, прогнозе и возможных стратегиях коррекции слуховых нарушений.

Рисунок 1. 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

ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ В ОБСЛЕДОВАНИИ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА.

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	с.35delG, с.167delT и др.	39	29,5%
SLC26A4	р.Н723R, 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 2. 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 с.35delG и с.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.

Варианты неопределённой клинической значимости (VUS)

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.

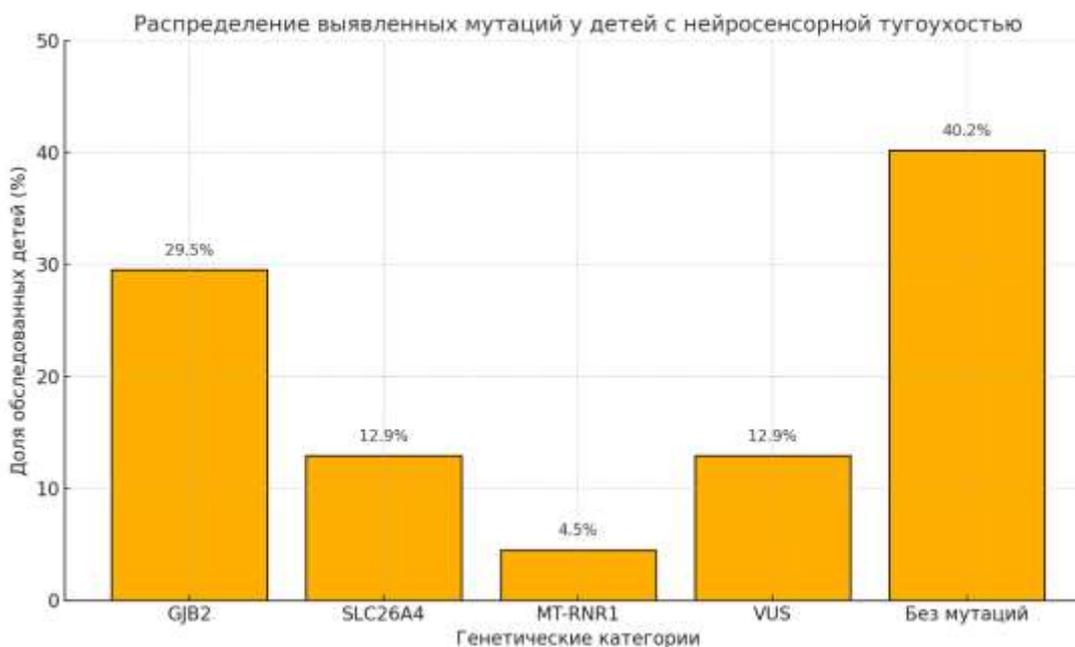


Рисунок 3. Распределение выявленных мутаций у обследованных детей.

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

1. Ранняя диагностика нейросенсорной тугоухости у детей имеет решающее значение для своевременного начала коррекционных мероприятий, формирования речи и социализации ребёнка.

2. 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*.

3. 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.

4. Выявление мутации A1555G в гене *MT-RNR1* позволило своевременно отменить ототоксическую терапию, что предотвратило развитие вторичной глухоты у ряда пациентов.

5. 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.

6. Разработанный и апробированный диагностический алгоритм с интеграцией ПЦР может быть рекомендован для внедрения в практическое здравоохранение как часть региональных и национальных программ скрининга врождённой тугоухости.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании анализа клинических и молекулярно-генетических данных, а также внедрения разработанного алгоритма раннего выявления нарушений слуха с использованием ПЦР, сформулированы следующие практические рекомендации:

Для врачей-оториноларингологов и педиатров:

1. Обязательно направлять всех новорождённых на аудиологический скрининг (ОАЭ или аАВР) в первые 3 месяца жизни, независимо от наличия клинических признаков.
2. При наличии факторов риска (отягощённый семейный анамнез, перинатальные осложнения, применение аминогликозидов, признаки речевой задержки) рекомендовать молекулярно-генетическое обследование методом ПЦР как дополнение к аудиологическому скринингу.

3. В случае выявления мутаций в генах GJB2, SLC26A4 или MT-RNR1 — направлять пациента к врачу-генетику для интерпретации результатов и составления индивидуального плана ведения.
4. При положительном результате на мутацию MT-RNR1 необходимо отменить или избегать применения аминогликозидных антибиотиков, чтобы предотвратить ототоксическое поражение слуха.

Для генетиков:

5. Использовать ПЦР-диагностику как первый этап молекулярного обследования при подозрении на наследственные формы тугоухости.
6. При отрицательных результатах ПЦР у пациентов с выраженной клинической симптоматикой рекомендуется проведение расширенного секвенирования (NGS, MLPA).
7. В случае выявления вариантов неопределённой клинической значимости (VUS) — обеспечить длительное наблюдение с повторной интерпретацией при накоплении новых данных.

Для медицинских учреждений:

8. Внедрять ПЦР-диагностику в протоколы раннего скрининга нарушений слуха, особенно в перинатальных центрах, ЛОР-отделениях, учреждениях для слабослышащих детей.
9. Формировать междисциплинарные команды (ЛОР-врач, педиатр, сурдолог, генетик, психолог) для ведения детей с подтверждённой тугоухостью.
10. Проводить обучение медицинского персонала по вопросам интерпретации генетических тестов, рисков наследования и тактики ведения пациентов.

Для родителей:

11. Информировать родителей о значимости генетического тестирования, его роли в прогнозировании слуховой функции и предотвращении ототоксических осложнений.
12. При выявлении генетической формы тугоухости рекомендовать обследование других детей в семье, особенно в случае планирования следующих беременностей.

Таблица 5.

Алгоритм молекулярно-генетической диагностики нарушений слуха с использованием ПЦР

ЭТАП ДИАГНОСТИКИ	ДЕЙСТВИЯ	РЕЗУЛЬТАТ
Клиническое обследование	Оценка симптомов тугоухости, задержки речевого развития, сбор анамнеза	Выявлены признаки тугоухости или отягощённый анамнез → первичный аудиоскрининг
Первичный аудиологический скрининг (ОАЭ/АВР)	Проводится всем новорождённым и детям с речевыми задержками	Подозрение на снижение слуха → оценка факторов риска и направление на ПЦР
ПЦР-диагностика (GJB2, SLC26A4, MT-RNR1)	Исследование мутаций методом ПЦР (основные маркеры несиндромальной НСТ)	Обнаружены мутации → определение генетической формы, консультация генетика
Интерпретация результатов	Классификация мутаций: патогенные / VUS / отрицательные	2 мутации → диагноз подтверждён; 1 мутация → анализ на CMV; нет мутаций → наблюдение или NGS
Анализ на CMV-инфекцию	Проводится при наличии 1 мутации или клинического подозрения	Положительный результат → вирусная причина; отрицательный → продолжение обследования
NGS-панель / расширенное секвенирование	Проводится при отрицательных результатах ПЦР, сохраняющемся клиническом подозрении	Идентификация редких мутаций или синдромальных форм

МЕДИЦИНСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Применение разработанного алгоритма раннего выявления нарушений слуха с использованием ПЦР-диагностики продемонстрировало высокую медицинскую результативность. Установление генетической природы тугоухости у значительной доли обследованных (47,7%) обеспечило своевременную этиологическую верификацию диагноза и индивидуализацию лечебно-реабилитационных мероприятий.

ПЦР-диагностика позволила скорректировать тактику ведения пациентов, включая раннее слухопротезирование, отказ от ототоксичных препаратов и генетическое консультирование семей. Выявление мутаций способствовало снижению частоты диагностических ошибок, ускорению начала коррекции слуха и улучшению слухоречевого прогноза у детей.

Таким образом, интеграция ПЦР в диагностический процесс повышает эффективность медицинской помощи, снижает риск инвалидизации и улучшает качество жизни пациентов с наследственными формами тугоухости.

СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Внедрение алгоритма раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием ПЦР-диагностики обладает выраженной социальной эффективностью, обеспечивая существенное улучшение качества жизни пациентов и их семей. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать слухоречевую реабилитацию, что способствует нормальному когнитивному, эмоциональному и социальному развитию ребёнка, предотвращает возникновение вторичных психоэмоциональных нарушений и минимизирует риск социальной изоляции.

Применение ПЦР-методов обеспечивает раннюю верификацию этиологии тугоухости, что способствует формированию у родителей адекватного понимания причин заболевания, укрепляет их мотивацию к активному участию в процессе реабилитации и повышает уровень доверия к системе здравоохранения.

Благодаря точной и своевременной диагностике дети с нарушением слуха имеют возможность обучаться в общеобразовательных учреждениях, участвовать в социальных, культурных и профессиональных программах наравне со сверстниками, что способствует снижению социальной стигматизации и расширяет их интеграционные возможности.

Таким образом, реализация алгоритма с включением ПЦР-диагностики не только повышает индивидуальные шансы на успешную социализацию пациентов, но и способствует укреплению социальной стабильности и снижению общего бремени инвалидизации в обществе.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Экономическая эффективность ПЦР-метода по сравнению с секвенированием

Экономическая оценка методов молекулярной диагностики нарушений слуха у детей показывает значительное различие в стоимости, скорости получения результатов и объёме диагностической информации при применении полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования нового поколения (NGS).

ПЦР-диагностика направлена на выявление заранее известных частых мутаций в ограниченном числе целевых генов, таких как *GJB2*, *SLC26A4* и *MT-RNR1*, которые являются основными в структуре наследственной нейросенсорной тугоухости. Средняя стоимость базового ПЦР-обследования одного пациента в условиях Республики Узбекистан составляет около 700 000–1 500 000 сумов, при сроках выполнения анализа 1–3 рабочих дня.

В то же время проведение секвенирования нового поколения (NGS) значительно расширяет спектр исследуемых генов, позволяя одновременно анализировать несколько десятков или сотен генов, включая редкие и ранее не описанные мутации. Однако стоимость полного геномного или таргетного NGS-анализа на тугоухость составляет в среднем 6 000 000 – 15 000 000 сумов, а сроки получения результатов достигают 2–4 недель из-за сложности биоинформатической обработки данных.

Таким образом, ПЦР-метод является наиболее экономически эффективным подходом для первичного скрининга детей с подозрением на наследственную тугоухость. Он обеспечивает быстрое выявление наиболее частых мутаций при значительно меньших затратах на обследование, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Секвенирование нового поколения (NGS) следует рассматривать как второй этап диагностики: оно целесообразно у пациентов с отрицательными результатами ПЦР-обследования, при клиническом подозрении на редкие формы тугоухости или синдромальные состояния. Использование NGS в качестве метода первичного скрининга в общей популяции не является экономически оправданным из-за высокой стоимости и продолжительности анализа.

Критерий	ПЦР-метод	Секвенирование нового поколения (NGS)
Средняя стоимость (Узбекистан)	0,7 – 1,5 млн сум	6 – 15 млн сум
Скорость результата	1–3 дня	2–4 недели
Охват мутаций	Только известные	Известные + новые
Целесообразность применения	Первичный скрининг	Углублённая диагностика

В совокупности эти данные обосновывают необходимость поэтапного

диагностического подхода: первичная диагностика с применением ПЦР как доступного и оперативного метода, с последующим проведением NGS-анализа по строгим клиничко-генетическим показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённая работа подтвердила высокую медицинскую, социальную и экономическую эффективность внедрения алгоритма раннего выявления нарушений слуха у детей с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

1. Применение молекулярно-генетических методов позволило существенно повысить выявляемость наследственных форм нейросенсорной тугоухости, обеспечить раннюю постановку диагноза и начать своевременную реабилитацию пациентов, что напрямую повлияло на улучшение слухоречевого и когнитивного развития детей.

2. Выявление мутаций в генах GJB2, SLC26A4 и MT-RNR1 у значительной части обследованных пациентов обосновало необходимость обязательного включения ПЦР-диагностики в стандартные протоколы раннего скрининга слуха. Это позволило не только сократить сроки постановки правильного диагноза, но и предотвратить развитие тяжёлых форм инвалидизации, а также минимизировать применение ототоксичных препаратов у предрасположенных детей.

3. Снижение затрат на лечение осложнённых форм тугоухости, сокращение расходов на специализированное образование и профилактика инвалидизации обеспечили выраженную экономическую выгоду при реализации алгоритма. В то же время, повышение качества жизни детей, успешная социализация и интеграция в общество подчёркивают его высокую социальную эффективность.

Таким образом, разработанный алгоритм с интеграцией ПЦР-диагностики рекомендуется для широкого внедрения в практическое здравоохранение в целях раннего выявления нарушений слуха у детей, оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий и снижения экономического и социального бремени на систему здравоохранения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ 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.
13. Shapiro S. M., Conlee J. W. Brainstem auditory evoked potentials correlate with morphological changes in Gunn rat pups //Hearing research. – 1991. – Т. 57. – №. 1. – P. 16-22.
14. Shearer A. E. et al. Genetic hearing loss overview /GeneReviews®[Internet]. – 2023.