

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ
ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.17.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХУШВАКОВА НИЛЮФАР ЖУРАКУЛОВНА

**БОЛАЛАРДА ИРСИЙ НОСИНДРОМАЛ НЕЙРОСЕНСОР
ГАРАНГЛИКНИНГ КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.04 – Оториноларингология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Хушвакова Нилюфар Журакуловна Болаларда ирсий носиндромал нейросенсор гарангликнинг клиник ва молекуляр генетик жиҳатлари.....	5
Хушвакова Нилюфар Журакуловна Клинические и молекулярно-генетические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей.....	25
Khushvakova Nilyufar Jurakulova Clinical and molecular – genetic features of non-syndromic neurosensory hearing loss in children.....	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	68

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ
ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.17.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХУШВАКОВА НИЛЮФАР ЖУРАКУЛОВНА

**БОЛАЛАРДА ИРСИЙ НОСИНДРОМАЛ НЕЙРОСЕНСОР
ГАРАНГЛИКНИНГ КЛИНИК ВА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.04 – Оториноларингология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб349 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Самарқанд тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tma.uz), «ZiyoNet» ахборот-таълим ахборот тармоғига (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Ҳакимов Абдумалик Махмудович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Byung Yoon Choi,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Косяков Сергей Яковлевич,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Маткулиев Хаитбой Маткулиевич,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Вена тиббиёт университети (Австрия)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.17.01 рақамли илмий кенгашнинг 2016 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: +99871-150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (...рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: +99871-150-78-25.

Диссертация автореферати 2016 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил «__» _____ даги № __ рақамли реестр баённомаси)

Ш.И. Каримов

Фан доктори илмий даражасини бериш бўйича
илмий кенгаш раиси, ЎзР хизмат кўрсатган фан арбоби,
ЎзР ва РФ ФА академиги, т.ф.д., профессор

Р.Д. Суннатов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби т.ф.д., доцент

Х.Э. Шайхова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси
т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти статистик маълумотларига кўра, дунё аҳолисининг 7 фоизи эшитиш бузилиши билан хасталанган. Туғма эшитиш заифлиги инсонларда энг кўп учрайдиган касалликлардан бири бўлиб, чакалоқлар орасида 1:1000 нисбатни ташкил қилади.

Илк болалик даврда ушбу касаллик билан оғриган бемор болаларнинг 22-50 фоизида эшитиш пастлиги генетик омиллар билан боғлиқ деб ҳисобланади ҳамда ушбу ҳолатларнинг 75 фоизи носиндромал нейросенсор гаранглик (ННСГ) билан намоён бўлади. Ирсий мойиллик натижасида нейросенсор гаранглик (НСГ) учраши 15 мартадан 20 мартага ошиб боради. Умуман, чакалоқларда эшитиш аъзосининг шикастланиш даражасининг ошиб боришини 7-10 фоиз ҳолатда эмбриологик, генетик ёки туғма сабаблар ташкил қилади.

Мамлакатимиздаги соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш борасида амалга оширилаётган кенг кўламли ислохотлар натижасида аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва туғма патологияларнинг олдини олиш, жумладан, НСГ бўлган ногирон болаларни ўз вақтида аниқлаб, эрта ташхислаш ва даволашда муайян натижалар қўлга киритилмоқда.

Маълумки, бутун жаҳонда ирсий ва туғма ННСГ нафақат тиббий, балки муҳим социал муаммолардан бири саналади. Шу боис замонавий оториноларингологияда ННСГ билан хасталанган болаларни эрта ташхислаш, даво чораларини тўғри танлаш ва прогнозлаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Туғма ва ирсий ННСГ келтириб чиқарувчи омилларни ўз вақтида аниқлаш, генетик ҳолатларни тўғри баҳолаш, туғиладиган боланинг эшитиш қобилиятини прогнозлаш ҳамда мазкур муаммоси бор оилаларга тиббий маслаҳат беришнинг ҳозирга қадар етарли даражада ўрганилмаганлиги нафақат оилаларни, шунингдек, давлатимиз келажаги саналган ёш авлодни соғломлаштиришга қаратилган зарурий ва устувор масалалардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2010 йил 27 январдаги ПҚ-1271-сон қарори билан тасдиқланган «Баркамол авлод йили», 2014 йил 19 февралдаги ПҚ-2133-сон қарори билан тасдиқланган «Соғлом бола йили» ва 2016 йил 9 февралдаги ПҚ-2487-сон қарори билан тасдиқланган «Соғлом она ва бола йили» қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ИТД–10 «Тиббиётда янги технологиялар, касалликларни аниқлаш, олдини олиш, даволаш усуллари яратиш ҳисобига аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш» лойиҳаси доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

ННСГ ривожланиш хавфининг экологик, клиник-иммунологик ва ирсий омиллари, патогенетик ривожланиш механизмлари, ушбу касалликни ташхислаш, даволаш ҳамда олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Seoul National University ва College of Medicine (Жанубий Корея), University of Cambridge (Англия), University of Melbourne (Австралия), Erasmus MC-Sophia Children's Hospital (Rotterdam, Нидерландия), St.Francis Hospital and Medical Center (Hartford, АҚШ), Россия кулоқ, томоқ ва бурун касалликлари илмий текшириш институти (Россия), Тошкент тиббиёт академияси ва Педиатрия илмий текшириш институти (Ўзбекистон) томонидан олиб борилмоқда.

ННСГни ташхислаш ва даволаш борасида жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган, эшитиш аъзоси туғма касалликларига жавобгар бўлган маълум бир гуруҳ генлар идентификацияси аниқланган (Seoul National University, College of Medicine, Жанубий Корея); скрининг текшируви асосида болалардаги оғир кўринишдаги турғун эшитиш пастликнинг тарқалиш даражасини 9 ёшдаги болаларда кичик ёшдаги болаларга нисбатан икки баробар ошиши асосланган (University of Cambridge, Англия); ясли ёшдаги болаларда эшитиш пастлиги 1000 тага 0,64 та, боғча ёшидагиларда 1,54 та, мактаб ёшидагилар ўртасида (7-14 ёш) 2,75 тани ташкил қилиши аниқланган (Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида НСГни ташхислаш, даволаш, касаллик учрашининг олдини олишда самарали усулларни топиш ва башорат қилиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: НСГни келтириб чиқарувчи ирсий омилларнинг экзоген омилларга боғлиқлигини асослаш; мазкур касалликни эшитиш тестлари ва 12S р-РНК митохондриял ДНК A1555G генидаги мутацияни генетик тестларни қўллаш орқали эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш ва эффектив даволаш усулларини ишлаб чиқиш; касалликни патогенетик даволашда ген терапиясини тажрибада қўллаш; НСГни даволашда турли эшитув протезларининг самарадорлигини исботлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Green E. (2003) маълумотида кўра, НСГнинг носиндромал шакли генетик тарзда – авлоддан-авлодга ўтишини, изолирланган хасатлик эканлигини ва бу, асосан, синдромал касалликлар учун хослигини исботлаб берди (Ушер синдроми; Альпорт синдроми ва бошқ.). Ben Said M (2006) ўз тадқиқотларида нейросенсор гарангликнинг 70 фоиз ҳолатида, ушбу хасталикни шаклланиши ва ривожланишидаги асосий сабабчи генетик омил муҳим ўрин эгаллашини кўрсатиб берган. Косяков С.Я. (2012) шуни асослаб бердики беморларга ўз вақтида қўйилган ташхислаш, ўз навбатида тўғри ва вақтида даволашни усулини танлашга йўналтиради.

Мамлакатимиздаги ушбу мавзуга бағишланган тадқиқот (Ходжаева К.А. 2005; Хакимов А.М., Шомахмудов У.Ш., Исматов Х.Х., 2005)да республика-мизнинг баъзи ҳудудларида шажара усулидан фойдаланиб текшириш ўтказишганда инбред (қон-қариндошлик никоҳи) оилалар 9,7 фоиздан 13,2 фоизгача миқдорни ташкил этиши ҳақида маълумотлар берилган.

НСГ ривожланишида ген-номзодларни ўрганиш бўйича Россия Федерациясида ҳам тадқиқотлар олиб борилган (масалан, Маркова Т.Г. 2005), Тричера Коллинза-Франческетти синдромини келтириб чиқарувчи *TSCOF1* генининг мутацияларини ўрганиб, 23 экзон (3635C>G) гетерозигот ҳолати ушбу касалликни келтириб чиқаришини асослаб берган.

Шу кунга қадар НСГ болаларни даволаш ва реабилитацияси муаммосига бағишланган кўплаб тадқиқотлар олиб борилганлигига қарамай, ушбу касалликни шакилланишига сабабчи бўлган генетик омиллардан бири инбридингнинг таъсири ўрганилмаган. Республикамиздаги қон-қариндошлик никоҳининг юқори кўрсаткичда қолиши нейросенсор гарангликнинг носиндромал турини ривожланишига сабабчи бўлаётган ушбу омилнинг таъсири ўрганилмаганлиги долзарб муаммолигича қолмоқда

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация Самарқанд тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ «Қулоқ касалликларини ташхислаш, даволаш ва реабилитацияси рационал профилактикаси самарадорлигини оширишнинг янги йўллари излаш» мавзуси доирасида ва АЁСС-3 «Ирсий носиндромал нейросенсор эшитиш заифлигини эрта аниқлаш учун тест-тизим ишлаб чиқиш» гранти асосида бажарилган (2009–2013 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади болаларда учрайдиган нейросенсор гарангликнинг носиндромал турини *Sx26* ген мутацияси билан боғлиқлигини асослаш ва ушбу ҳасталикни даволаш тактикасини оптималлаштиришдан иборат

Тадқиқотнинг вазифалари:

нейросенсор гаранглиги бор болаларда носиндромал нейросенсор гарангликнинг учраш даражаси ва сабабларини таҳлил қилиш;

НСГнинг ривожланишида коннексин 26 гени мутациясининг учраш даражаси ва характерини, шунингдек, ушбу ҳасталикка инбридингнинг таъсирини аниқлаш;

нейросенсор гаранг болаларда носиндромал нейросенсор гарангликка ҳос аудиологик кўрсаткичлар тафсилотини аниқлаш;

нейросенсор гаранг болаларда носиндромал нейросенсор гарангликни ўзига ҳос клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда даво тактикасини танлаш;

НСГ билан ҳасталанган болаларда аудиологик ва молекуляр-генетик тадқиқот натижаларига асосланиб, текшириш ва прогнозлаш мезонини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ қилиш;

НСГ ташхиси қўйилган болалар учун хавфли гуруҳларни аниқлаш ва генетик текшириш кўрсатмаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида НСГ билан касалланган 504 нафар заиф эшитувчи ва қар болалар мактаб-интернати тарбияланувчилари, Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли даволаш маркази ЛОР бўлимида даволанган НСГ билан касаллаган 117 нафар бола ва 100 нафар соғлом киши (худди шундай ёш ва жинсдаги 84 нафар соғлом бола ва 26 нафар соғлом ота-она) ташкил қилади.

Тадқиқотнинг предмети ННСГ билан касалланган беморлар ва шу беморлардан олинган периферик веноз қондан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда НСГ билан касалланган болаларнинг клиник текшируви, анкеталаш, тиббий-генетик текширув, аудиологик текширув (аудиометрия, ОАЭ, ҚЛЧП), молекуляр-генетик текширув (ПЗР, секвенирлаш) ҳамда статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда ННСГнинг клиник-генетик хусусиятларига кўра учраш даражаси ва болалар касалликлари таркибида эшитишнинг пасайишига олиб келувчи ирсий омилларнинг таъсири аниқланган;

болаларда ННСГ оғирлашишида эшитиш даражаси, хасталикнинг бошланиш даври ва Сх26 гени мутацияларининг шикастловчи спектрларини ўзаро боғлиқлиги асосланган;

инбридинг (қариндошлар ўртасидаги никоҳ) муҳитида 35delG мутацияларининг учраш даражаси панмикс муҳитдаги тегишли мутацияларга қарши таъсир қилиши, оғирлашмаган анамнезли оилаларни ажратишда инбридинг мутациясининг етакчи омили эканлиги исботланган;

носиндромал нейросенсор гарангликнинг генетик гетерогенлигини эрта ташхислаш ва оптимал даволаш учун алоҳида нозологик шакл сифатида гуруҳга ажратилиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

носиндромал нейросенсор гаранг болаларни эрта ташхислаш даво тактикасини танлаш бўйича дастури ишлаб чиқилган;

рецессив Сх26 ген мутациясини ташувчи (эшитувчи) ота - оналардан 25 фоиз ҳолларда гаранг бола туғилиш хавфи мавжудлиги ва 50 фоиз ҳолларда битта ген мутациясини ташувчи соғлом бола туғилиши аниқланган;

ирсий носиндромал нейросенсор гаранглик ташхиси қуйилган бемор болалар ва уларнинг оилалари мониторингдан ўтказиш учун рўйхатга олиниб, ҳудудий регистрлар тизимини ишлаб чиқиш таклифи киритилган;

ирсий носиндромал нейросенсор гарангликни ташхислаш ва прогнозлаш учун сурдолог ва генетик-врачлар билан биргаликда фаолият олиб бориш зарурлиги исботланган;

ННСГнинг эрта ташхисланиши ва даволанишни оптималлаштириш, шунингдек, кейинги авлодларда такрорланиш даражаси (частотаси)ни камайтиришга имкон берувчи текшириш ва прогнозлаш мезони ишлаб чиқилган ва амалиётга татбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник-инструментал, молекуляр-генетик, аудиологик ва статистик усуллар ҳамда етарли даражадаги беморларнинг сони билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти шундан иборатки, асосланган хулосалар ва таклифлар ННСГни эрта ташхислашда, касалликнинг илк давридаёқ даволаш тадбирларини тўғри танлашда ҳамда касалликни прогнозлашда имбридингни муҳим ўрни борлигини кўрсатади. Бу эса, ўз

навбатида, ташхислаш ва даволашнинг янги, самарали усуллари шакллантиришга, янада аниқ маълумот берадиган молекуляр-генетик прогностик мезонларни ишлаб чиқишга ҳамда ногиронлик даражасини камайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ННСГни ташхислашни янада такомиллаштириш ва касалликни даволаш тактикасини тўғри танлаш имконини беради. Шу билан биргаликда, касалликни молекуляр усулда, клиник хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислаш ушбу беморларда мос реабилитация усулини танлашга имкон беради. ННСГ билан хасталанган ва Сх26 ген мутацияси аниқланган болалар мия фаолиятининг мўътадиллиги билан ажралиб туради ҳамда уларга кохлеар имплант қўйилганда, нутқ ва эшитиш қобилияти аъло даражада тикланишга олиб келган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Нейросенсор гарангликни эрта ташхислаш ва даволаш мониторинги ҳамда прогнози бўйича ишлаб чиқилган мезони соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникаси ва Самарқанд вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт марказида амалиётга татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 13 апрельдаги 8Н-3/54-сон маълумотномаси). ННСГ болаларни стационарда бўлиш муддати, дори-дармонларга талаби, ногиронлик нафақаси тўлови ва реабилитация муддати қисқариши билан самара берди. ННСГда 35delGнинг генетик мутациясини аниқланиши эшитишни самарали протезлаш ва кохлеар имплант (КИ) учун кўрсатма бўла олади ва реабилитация кўрсаткичларини яхшилайдди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 15 та илмий-амалий анжуманда, шу жумладан, 8 та халқаро конференцияда: 20-th IFOS World Congress Innovation and Integration in ORL-HNS (Korea, 2013); XVII Россия оториноларингологлар съезди (Россия, 2012); «Оториноларингологияда янги технологиялар» конференцияси (Россия, 2014); «Оториноларингологиянинг долзарб муаммолари» илмий-амалий анжумани (Тожикистон, 2012); туғма эшитиш бузилишлари бўйича Европа ишчи гуруҳининг биринчи йиғилиши (Чехия, 2010); IV International Congress on «Contemporary Challenges of Otorhinolaryngology» (Kazakhstan, 2014) ва 8 та республика конференциясида: Ўзбекистон оториноларингологлари III ва IV съезди (Тошкент, 2010, 2015); Ёш олимлар анжумани (Самарқанд, 2008, 2010, 2014) ҳамда 16.07.2013. Tib.17.01 рақамли Илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда (Тошкент, 2016) маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 40 та илмий иш нашр қилиниб, ундан 16 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан, 6 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 181 саҳифани ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

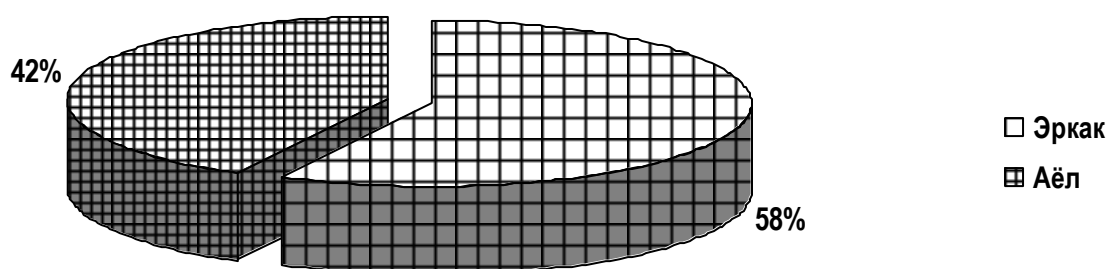
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «НСГ эпидемиологияси, этиологик структураси, наслий омилларнинг аҳамияти, замонавий ёндашув ва аудиологик текширувлар, беморларни кохлеар имплантацияга танлаш» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи ўз аксини топган. Бу боб бешта бўлимдан иборат бўлиб унда, НСГ муаммосининг замонавий ҳолати, жумладан, касалликнинг тарқалиши, этиологияси, патогенези, ташхиси, даволаш, юзага келадиган асоратлари, уларнинг оториноларингология амалиётидаги аҳамияти ҳамда мазкур хасталикни терминологияси, таснифлаш бўйича маълумотлар келтирилган. Ундан ташқари, муаммонинг ўз ечимини топмаган қирралари ва келажақда ҳал этилиши топиши талаб қилинган масалалари кўрсатилган.

Диссертациянинг «Тадқиқот материали ва усуллари. Аудиологик текширув усуллари. Молекуляр-генетик текширувлар» деб номланган иккинчи бобида беморларнинг клиник тавсифи, аудиологик ва тиббий-генетик текшириш усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Тадқиқот материални текширилган ёши 3 ойдан 18 ёшгача бўлган 504 бола ташкил қилди, жумладан, 105 текширилувчилар 126-сонли заиф эшитувчилар мактаб-интернати, 285 нафар 61-сонли қар болалар мактаби ва 117 нафари Самарқанд вилояти ОМДМЦ ЛОР бўлимида даволанган болалардир. Бундан ташқари, ирсий носиндромал нейросенсор эшитиш заифлиги (НСГ) аниқланган болаларнинг ота-оналари ўртасида анкета-сўровлари ўтказилди.

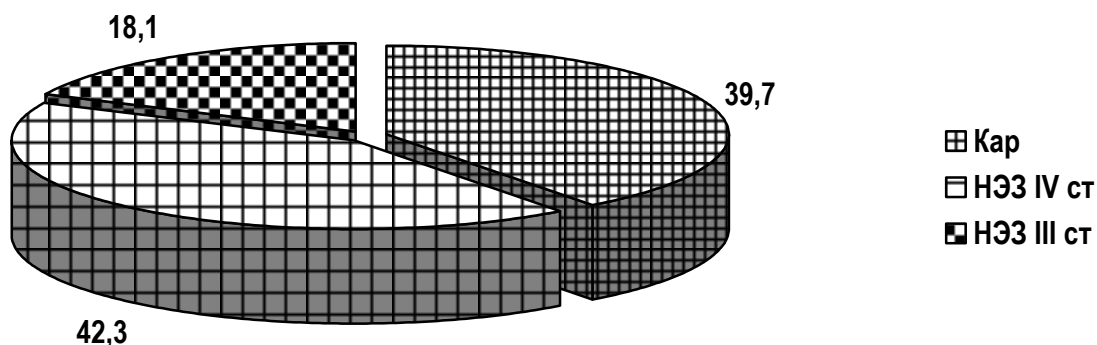
Эшитишнинг нейросенсор бузилишлари билан текширилганларнинг 292 нафарини (57,9%) ўғил бола ва 212 нафари (42,1%)ни қиз болалар ташкил этган, яъни эркак жинсига мансуб шахсларда касалликнинг кўп учраши аниқланган ($P<0,001$).



1-расм. Текширилаётган НСГ болаларни жинсига кўра тақсималаниши

Болаларнинг ёши бўйича тақсимлаш жараёнида аниқланишича 5 ёшдан 16 ёшгача бўлган катта болалар гуруҳи 20 % ҳолатларда устунлиги аниқланди, бу эса, авваламбор, нейросенсор гарангликнинг кеч диагностикаси, Республикада қулоқ патологиясининг объектив диагностика усулларининг кам тарқалганлигини ва 7 ёшгача бўлган болаларда бу диагностикани ўтказишнинг мурракаблигини кўрсатади. Шу билан бирга 1-3(8,1%) ёшгача ва 3-5(11,7%) бўлган болалар гуруҳида баъзи ҳолатларда касаллик учрашининг кўпайиши аниқланди, бу эса ўз навбатида охириги йилларда қулоқ патологиялари эрта диагностикасининг татбиқ қилиниши билан боғлиқ.

Бирламчи текширув натижасида 200 (39,7%) нафар қар болалар, 213 нафар IV даража гаранглик билан ва қолган 91 (18,1) нафар бемор болалар гарангликнинг III даражаси билан хасталангани аниқланди.



2-расм. Текширилган болаларнинг НСГ даражасига қараб тақсимланиши

Беморлар анамнези ва клиник текширувлари натижаси ўрганилиб, НСГ келиб чиқиш сабаблари тахлили ўтказилди.

504 нафар болалар анамнези йиғилганда эшитишнинг бузилиши сабабларининг асосий этиологик сабаблари бу: 15 (2,9%) нафар болаларда туғма нуқсонлар, 47 (9,3%) ҳолларда ҳомиладорлик ва туғруқ давридаги патологиялар, 45 (8,9%) оғир инфекциялар ва 73 (14,5%) ҳолларда ирсий омиллар аниқланди. 25 (4,9%) нафар болаларда ҳам ирсий ҳамда орттирилган касаллик омилларининг бирга учраши аниқланди. 82 (16,3%) нафар болаларда касаллик сабаби аниқланмаган. Ҳомиладорлик ва туғруқ давридаги патологияси билан боғлиқ омиллар гуруҳида қуйидаги ҳолатлар аниқланган: чала туғилиш 17(3,4%), вазни кам туғилганлар 37 (7,3%), туғруқ даври гипоксияси 5 (1,0%), туғма инфекциялар 22 (4,4%), гемолитик касаллик 22(4,3%).

Барча беморларга (n=206) тиббий-генетик маслаҳат берилди. Текширув натижасида қуйидагилар аниқланди, умумий инбрэнд никоҳлардан 106 нафар гаранг бола туғилган. Бирламчи материаллар тахлилидан сўнг аниқланишича, 117 нафар бемор текшириш учун қолдирилиб, улар тахминий ирсий ННСТ тадқиқот гуруҳини ташкил қилди. Ушбу беморларни гуруҳга тақсимланиши (n=117) шуни кўрсатдики, 3 ёшдан 14 ёшгача болаларда кўпроқ учраган.

ННСТ тахминий ирсий гуруҳга киритилган беморларда қуйидаги текширувлар ўтказилди: тонал бўсаға аудиометрияси (ТБА); тимпанометрия; акустик рефлексометрия (АР); отоакустик эмиссия; қисқа латент эшитиш

потенциалларнинг электрик фаоллигини ёзиб олиш (ҚЛЭПЭФ).

Эшитиш қобилиятини пастлиги даражасини аниқлаш сурдологлар томонидан қабул қилинган тасниф асосида ўтказилди.

Барча эшитиш заиф 7 ёшдан ошган бемор болаларда тонал бўсаға аудиометрияси товуш ўтказмайдиган хонада текширилди. Тонал бўсағали аудиометрия текшириш стандарт усулда МА-31 аудиометри (Германия) ёрдамида бажарилди.

Импеданс аудиометрия усули эшитиш заифлигининг кондуктив турини истисно қилиш учун эшитиш тизимининг товуш ўтказувчи ва товуш қабул қилувчи бўлимларини функционал ҳолатини ҳолис баҳолаш учун қўлланилади.

Отоакустик эмиссиянинг иккала синфининг қайд этилиши: кечиктирилиб чақирилган отоакустик эмиссия ва ўзгарган частотадаги эмиссия нейроаудио аппаратида (компьютер комплекс) (нейрософт, Иванова РФ) ўтказилди.

Чақирилган қисқа латентли эшитув потенциаллари (ЧҚЛЭП) қайд қилиниши шовқинсиз хонада ўтказилиб, Нейро-аудио (компьютер комплекс) (Нейрософт, Иванова Р.Ф) аппаратида бажарилади. ЧҚЛЭП ни қайд қилиш мақсадида икки каналли тизимдан фойдаланилади (СЧП).

Тиббий-генетик маслаҳати. МГМда биз ишлаб чиққан “Генетик карта” асосида батафсил анамнез сўрови, шажара тузиш, оила аъзолари кўриги ва аудиологик текширувлари, бола эшитишнинг зарур текширувларини ўз ичига олувчи клиник протоколдан фойдаланилди. Ўтказилган скрининг мақсади ирсий турғун гаранглики бор болалар орасида генетик бузилишларнинг тарқалганлигини аниқлаш, беморларда касаллик сабабларини аниқлаш мақсадида йиғилган анамнезни баҳолашдан иборат бўлди. Дастлабки босқичларда маълумотларни йиғиш учун анкета ишлатилади.

Молекуляр-генетик тадқиқот. Материал ва ДНКни ажратиб олиш усули. Текшириш учун қон боладан ота-онасининг розилиги билан махсус хужжатга «Розилик ҳати» имзо қуйидирилиб олинди. Кўпгина оилаларда қон бемор бола ота-онасидан ҳам олинди. Скрининг текшириш учун қон бир марталик стерил шприц ёрдамида билак венасидан олинди. Олинган қонлар намунаси тиббий генетика маркази лабораториясида текширувдан ўтказилди. Қондан ДНК Diatom™DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория ИзоГен» махсулоти, Москва, Россия) реагентлар тўплами ёрдамида ажратиб олинди. Лизисловчи реагентда ДНК Nucleos Stm га фаол сорбентланди.

Полимераза-лиганз реакцияси (ПЗР) ва коннексин 26 гени мутациясини таҳлил қилиш усули. Генлардаги мутацияларни аниқлашнинг биринчи босқичи полимераза-лиганз реакцияси (ПЗР) ёрдамида ДНКнинг маълум қисми амплификациясидан иборат бўлди. Сх26 гени таҳлили б.ф.д. Р.С.Мухаммедов раҳбарлиги остида ЎзР ФА Генетика ва ЭБР институти илмий марказининг «Инсон геномикаси» молекуляр-генетика лабораториясида амалга оширилди. Ишда 35delG мутацияси ДНК таҳлили усули 117 болаларда носиндромал НСГ билан шунингдек, 100 (улардан 26 нафари ота-она ва 84 нафари болалар) нафар соғлом кишиларда ва Сх26 генининг алоҳида қисмларини таҳлил қилиш усулидан фойдаланилган.

Диссертациянинг «Носиндромал нейросенсор гаранглиги бор болаларнинг комплекс аудиологик текшириш натижалари. 35 delG генининг мутацияси ДНК текширувидан сўнг нейросенсор гаранглик сабабларини таҳлил қилиш» деб номланган учинчи бобида носиндромал нейросенсор гаранглик билан оғриган болаларнинг комплекс аудиологик текширув натижалари кўрсатилган. Умумий аудиологик текширувлар 117 та беморларда, 234 та кулоқларда ўтказилган.

Отоакустик эмиссия текшируви натижалари. Текширишлар ННСГ гуруҳдаги беморларда ўтказилди (n=117, 234 кулоқларда). ПИОАЭ ўтказилган 114 (97,4%) болада иккала кулоқларида эштиш аниқланмади, 2 (1,7%) болада иккала кулоғида эштиш аниқланди ва 1 киши тестдан ўтмади. Отоакустик эмиссиянинг иккала тестлари бўйича жавоблар солиштирилганда, унинг икки синфи бўйича бир хил турдаги жавоблар олинди.Объектив аудиометрия текшируви натижалари. Ҳамма болалар босқичма-босқич текширувдан ўтказилди. Дастлаб скрининг тест (FSS) ундан сўнг ЧҚЛЭП 10 дБ дан 70 дБ гача қайд қилинди. ЧҚЛЭП рўйхатга олинishi қадамли вақтли стимуляция билан 117 (234 кулоқ) болада ўтказилди. Текширув натижалари 2 жадвалда кўрсатилган. ЧҚЛЭП нинг патологик ўзгариши 3 ва 4 пикларда амплитуданинг пасайиши кузатилди ва норма билан солиштирилганда улар орасидаги латент даврнинг узайиши аниқланди.

1-жадвал

Болаларда вақтли стимулида КСВПнинг қадамли рўйхатланиши
(n=117, 234 кулоқлар)

пик V, дБ	Кулоқлар сони	%
50	18	8,5
60	12	5,1
70	62	26,5
80	64	27,3
≥90	48	20,5
Рўйхатга олинмади	30	12,9

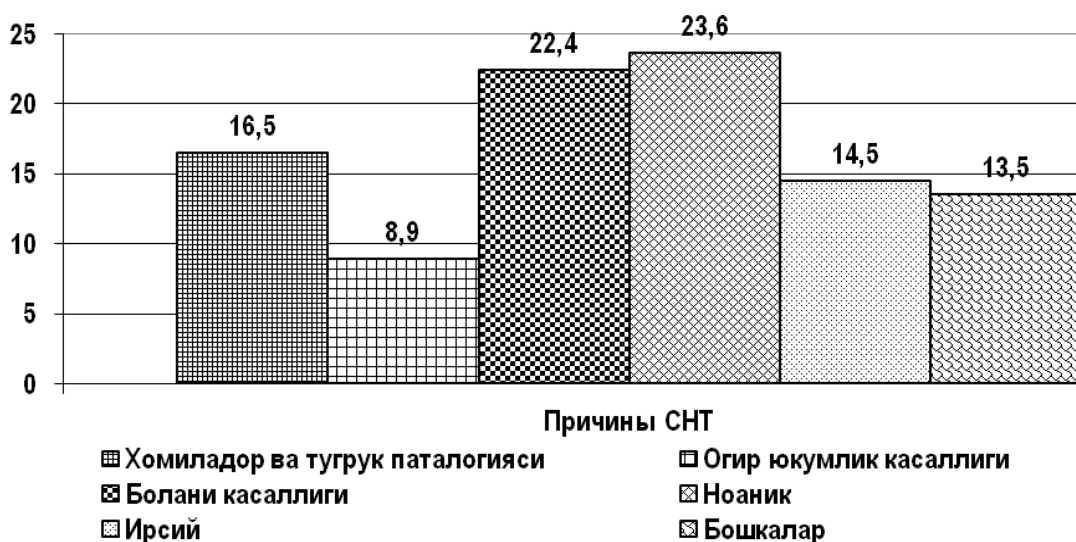
Юқоридаги маълумолардан келиб чиққан ҳолда қуйидагича хулоса қилиш мумкин, 12,9% (30 та кулоқлар) ҳолатларда 50- 60 дБ да стимулловчи тўлқинни интенсивлиги даражаси 5 тўлқинда регистрация қилинди. 53,4% (128 кулоқларда) ҳолатларда бешинчи чўққи 70-80 дБ даражасида регистрация қилинди, 12,9% ҳолатларда артефаклар сони ҳисобига таҳлилга бешинчи чўққи берилмади. Олинган натижалар таҳлили гувоҳлик берадики, ЧҚЛЭПнинг регистрацияси, тўлдирилган комплекс аудиологик текширув маълумотларига кўра, кенгайтирилган клиник текширувлар гарангликнинг оғир даражасида беморларда эшитиш функциясини баҳолашнинг объектив усули бевосита аҳамиятга эгадир.

Сх26 генидаги мутация билан боғлиқ ННСГ бемор болаларда клиник аудиологик кўрсаткичлар натижалари. Носиндромал эшитишнинг заифлашиши ўзгарган генотип частотаси оилавий анамнезга ва ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда умумий 31,6% (n=37)ни ташкил этди. Гарангликнинг аниқланган даражаси генетик характеристикаси таҳлилида, оилавий таҳлил маълумотларига боғлиқ

бўлмаган ҳолда, бизда қуйидагича тасвир олинди. Гарангликда бу мутация 35,1% (13 бемор), НСГни 4 ва 3 даражалари 18 (48,6%) ва 6 бемор (16,2%) мос равишда аниқланди. Гарангликни ўрта даражасида ўзгарган генотиплар аниқланмади.

Эшитишнинг заифлашиши асосий клиник характеристикаси гарангликнинг оғирлик даражаларига боғлиқдир. 35delG мутацияли барча болалар икки тарафлама НСГнинг оғир даражалари 83,8% (n=31)ни ташкил қилди. Икки тарафлама гаранглик 35,1% (n=13) ҳолатда, НСТ 4 даража 48,6% (n=18) ҳолатларда, НСТ 3 даража 16,2% (n=6) ҳолатларда аниқланди. Делециясиз икки тарафлама гаранглик, НСТ 4 даража ва НСТ 3 даража 8,7% (n=7), 28,7% (n=23) ва 47,5% (n=38) ҳолатларда мос равишда аниқланди. 2 даражали гаранглик ННСТ билан оғриган беморларда 10,2% (n=12) ҳолатларда аниқланди. 2 даражали эшитишнинг заифлашиши 35delG мутацияси билан туғилган болалар орасида ўзгарган ДНК аниқланмади. Олинган маълумотларга асосан делеция бўйича барча гомозиготаларда гаранглик туғма ёки нутқгача характерга эга бўлди. Эшитишнинг заифлашиши билан болаларда Сх26 генидаги 35delG мутацияси бирламчи ташхиси кўп ҳолларда 2 ёшгача бўлган даврга тўғри келди (87%).

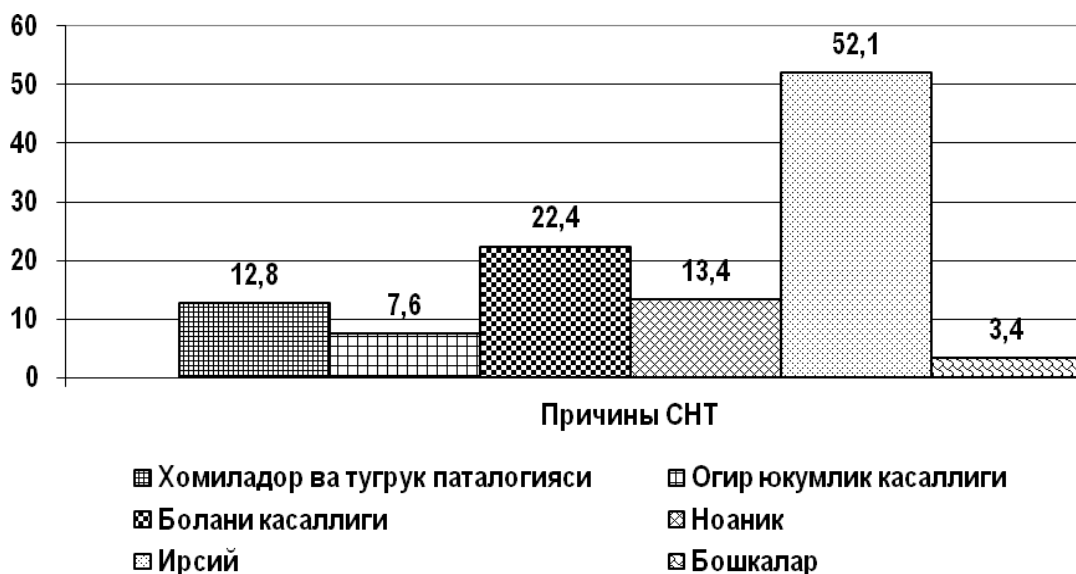
Шундай қилиб, Сх26 генида ўзгариш билан боғлиқ эшитиш бузилишлари биринчи кесимда туғилгандан 6 ёшгача бўлган ёшда аниқланди. Текширилганлар орасида ҳар иккинчи оилада Сх26 гени билан боғлиқ наслий гарангликга мойиллиги аниқланди.



3-расм. ДНК диагностикаси натижаларига кўра гаранглик ва носиндромаль НСТнинг этиологик структураси (n=117).

Сх26 генининг мутацияси 35 delG скрининги шуни кўрсатдики ноаник этиологияли НСГлар яримидан кўпи ирсий характерга эга эканлиги аниқланди. Тестдан олдин ноаник этиологияли ҳолатлар 23,6%ни ташкил қилган бўлса, тестдан сўнг 13,4%га камайди. Олинган маълумотларга асосланиб, ДНК-диагностикаси ўтказишдан олдин оғир инфекциялар гуруҳи 8,9%ни ташкил қилди. ДНК диагностикадан сўнг ушбу гуруҳча катталиги 1,3%га камайди.

Бу ҳолатда эшитишнинг йўқолиши узок вақт ототоксик препаратларни қабул қилиш ва улар таъсирига мойиллик билан боғлиқ бўлиши мумкин. ДНК текширувидан сўнг гуруҳчадаги ҳомиладорлик ва туғруқ патологияси 16,5% дан 12,8%га камайди.



4-расм. ДНК диагностикаси натижаларидан кейинги гаранглик ва носиндромал НСТнинг этиологик структураси (n=117).

Гарангликни генетик текширувисиз бу ҳолатларда ортирилган ҳисобланиши мумкин, аммо ҳақиқатда бу ирсий омил билан боғлиқдир. Шунинг учун текширилаётганларнинг анамнезидаги эшитишнинг бузилишига олиб келувчи постнатал инфекция молекуляр ташхисот ўтказишга тўсқинлик қилиши керак эмас. ДНК диагностикаси ёрдамида гаранглик бу ҳолатларда ирсий эканлигини тасдиқладик.

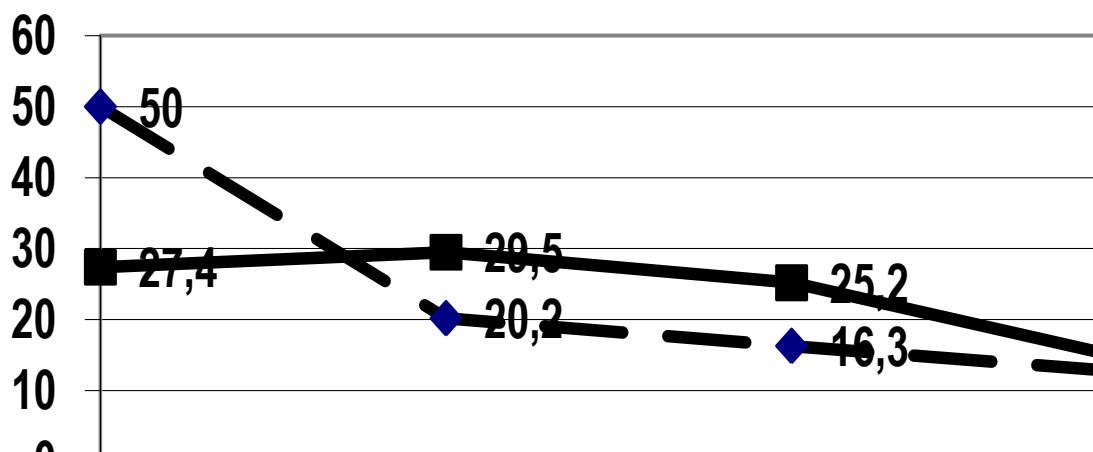
Носиндромал эшитишнинг заифлиги гуруҳидаги текширувлар, Сх26 генидаги 35delG делецияси билан боғлиқдир. Бу шуни кўрсатдики, узлуксиз антибиотик курслари, грипп, болалар юкумли касалликлари, 2500 кггача чалалик, оғир туғруқлар, чақалоқлар гемолитик касалликлари, Сх26 гени билан боғлиқ ирсий гаранглик борлигини маскировка қилган бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, наслий гаранглик шакллари Сх26 генидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, молекуляр ташхисот ўтказилмаган ҳолларда 35%ни ортирилган жараён деса бўлади, шунингдек 23,9% ҳолларда эса касаллик этиологияси аниқланмади.

Диссертациянинг «ННСГ билан касалланган беморларда клинко-генетик маслахатнинг натижалари. ННСГ да 35delG мутацияси Сх26 генотиплар генетик асоциациясининг статистик таҳлили» деб номланган тўртинчи бобида ННСГ билан касалланган 117 касал болаларда клиник-генетик таҳлил натижалари келтирилган. Касал болалар гуруҳи сифатида ўзбек популяциясига мансуб Самарқанд вилоятида яшовчи ёши 1 дан 18 ёшгача бўлган болалар танлаб олинди.

Кўриб чиқилган оилавий материалда, турли наслдаги инбред никоҳли оилалар танлаб олинган. Ўтказилган татқиқотларга хулоса қиладиган бўлсак, умумий инбренд никоҳли оилаларда 31 (26,5%) гаранг бола туғилган.

НСГни учрашини синчиклаб текширганда, инбред оилала гуруҳида эрта ташхисланди: 70% болаларда НСГ бир ёшгача бўлган беморларда аниқланди, панмиксли оилалардан эса бир ёшгача НСГ фақатгина 50% болаларда учраши кузатилди. 3 ёшдан катта бўлган болалар гуруҳида НСГ инбренд ва панмиксли никоҳли оилалар бир хил даражадаги кўрсаткичга эга бўлди.



5-расм. Инбред ва панмиксли никоҳли оилалардан эштиш бузилишининг оғир шакллари бўлган болалар ёши

Эшитиш пасайишининг оғирлик даражаси таҳлили қилинганда, инбред оилаларда НСГ ва карлик 3-4 даражасида фоизлар бир хиллиги аниқланди. Панмиксли оилаларда НСГ 3-4 даражаси кўп фоиз ҳолларда, карлик эса кам фоиз ҳолларда кузатилди.

2-жадвал

Оила турлари тавсифи

Оилалар турлари		Оила тавсифи	Анамнез бўйича оила турлари
I тур	А	Оғирлашган анамнез билан панмикс оила, эшитишнинг бузилишлари билан қариндошларнинг мавжудлиги, n=26	Оғирлашган анамнезли оилалар
	Б	Оғирлашмаган анамнез билан панмикс оила, боладаги эшитишнинг пасайиши ҳолати оилада ягона, n= 60	Оғирлашмаган анамнезли оилалар
II тур		Яқин қариндошларнинг турмуш қуриши , n=31	

Оғирлашмаган оилавий анамнезга (1Б ва 2 тур оила) 91 (77,8%) бола эга бўлган. Асоратланган оилавий анамнезга (1А тур оила) 26 (22,2%) бола эга бўлган. Эшитишнинг заифлиги билан ота оналар 1А тур оилаларда 8 (30,7%)

ҳолатда аниқланди. 1А турдаги оилалар 22,2%, 1Б турдаги оилалар 51,3 %, 2 турдаги оилаларда 26,6% болалар ташкил қилди.

Молекуляр-генетик тестлашнинг биринчи босқичида эшитиши паст бола лар периферик қонидан ДНК ажратилган. Иккинчи босқичда қуйидаги мутация лар генотипланган: 35delG, 235delC, 3202+1G>A (IVS1+1G>A), 313_ 326del14 и 358_360delGAG (p.Glu120del). Сх26 генини 35delG мутацияси бўйича генетик тестлаш оғир даражадаги икки томонлама носиндромал НСГ билан 117 бола орасида амалга оширилди. Бундан ташқари, носиндромал НСГ билан оғриган болаларнинг 26 соғлом ота-оналари ва назорат гуруҳидаги ёши ва миллати бўйича мос, қариндошлари орасида эшитиш патологияси бўлмаган 84 амалий соғлом болалар молекуляр-генетик тестдан ўтказилди. Икки тарафлама НСГнинг оғир ва ноаниқ этиологияси оила чақирувининг текширишдаги асосий критерияси бўлиб ҳисобланди.

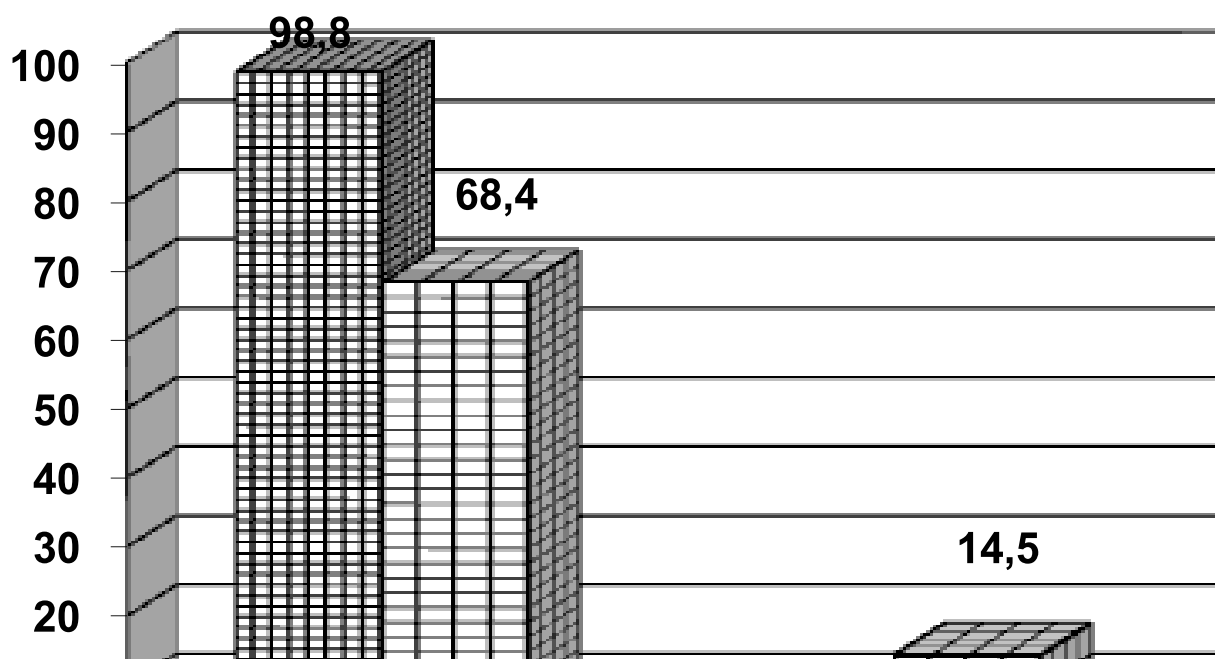
Ўрнатилаган схема бўйича турли генотипли болалар гуруҳи таҳлил қилинди. Назорат гуруҳда 35delG мутацияси фақатгина гетерозигот ҳолатда 1 та каттада одамда (1,2%) аниқланди, бу Осиё мамлакатлари халқлари ўртасида ушбу геннинг тарқалишига тўғри келади.

Сх 26 гени ДНК таҳлилати таҳлилларига кўра носиндромал НСГ билан оғриган болалар да 35delG мутацияси 3 турдаги гуруҳ беморларда аниқланди:

1. 35delG (генотип Δ/Δ) мутацияси гомозиготали гуруҳи: 20 (17,1%) беморлар.

2. 35delG (генотип Δ/N) мутацияси гетерозиготали гуруҳи: 17 (14,5%) беморлар.

3. Делеция бўйича негатив генотипли беморлар гуруҳи (генотип WT/WT), 80 (68,4%) бемор киритилди.



Расм. 6. Носиндромал НСГли беморлар ва назорат гуруҳидагиларда 35delG мутациясини генотиплари бўйича тақсимланиши

НСГнинг носиндромал шакли билан 117 болада 35delG мутациясини мавжудлиги бўйича генотиплаш маълумотлари шуни кўрсатдики, 20 (17,1%) беморлар мазкур мутация бўйича гомозигота ҳисобланади, 17 (14,5%) бола фақатгина битта мутант аллел (гетерозигота)га эга ва 80 (68,4%) болада 35delG мутациялари аниқланмади.

Шундай қилиб, аниқландики, текширилган беморларда НСГ гарангликнинг (31,6% ҳамма ҳолатларда) асосий сабабларидан бири 35delGнинг нуқтали делецияси ҳисобланади, бу бошқа европа давлатлари статистик маълумотлари билан мос келади.

Сх26 гени мутациясини ДНК-ташҳисоти турли генотипли беморларни 2 гуруҳга ажратиш имконини берди. Эшитиш заифлигининг ирсий шакли аниқланган гуруҳ ўз ичига ўзгарган генотипларни олади, Сх26даги 35delG делецияси бўйича гомо- ва гетерозиготаларни ўз ичига олди (35delG/35delG и WT/35delG генотиплари). Қолган беморлар делецияси, ёки WT/WT бўйича негатив генотипли гуруҳга киритилди, мазкур гуруҳда Сх26 35delG мутацияси аниқланмаган. Кейинчалик гуруҳлар умумий схема бўйича таҳлил қилинди.

35delG мутациясига боғлиқ оилаларнинг генетик тизими №3 жадвалда берилган, 35delG делецияси асоратланган анамнезли панмикс оилаларда 46,1% (n=12) ва инбридланган муҳитда, асоратланган анамнезда йўқ ҳолатларда 51,6% (n=16).

35delG делецияси панмикс муҳитдаги асоратланмаган анамнезли оилаларда 15% (n=9)ни ташкил қилди. Бир ёки иккита аллелардаги делециянинг гомозиготали тақсимланиши асоратланмаган анамнезли оилаларда 31% ташкил қилди, бу ирсият билан боғлиқ бўлиб, асоратланмаган анамнезда делеция кўп ҳолатларда гетерозиготали ҳолатда аниқланди гомозиготали гуруҳ билан таққосланганда 10%, қарши 5% панмикс муҳитда ва 32,3 % қарши 19,3% инбридланган муҳитда.

3-жадвал

Оила ҳолатига кўра Сх26 генидаги 35delG мутациянинг тақсимланиши

Гуруҳ	Асоратланган анамнез, I А тур		Асоратланмаган анамнез				Жами	
			I Б тур		II тур			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
35delG /35delG	8	30,8	3	5,0	6	19,4	17	14,5
WT/35delG	4	15,4	6	10,0	10	32,3	20	17,1
WT/WT	14	53,8	51	85,0	15	48,4	80	68,4
Жами	26	22,2	60	51,3	31	26,5	117	100,0

35delG мутациялари оғирлашган анамнез билан фақатгина - 14 (53.0%), инбридинг оилалардаги - 15 (48,4%) ва панмикс оилалардаги оғирлашмаган анамнез билан - 51 (85,0%) болада қайд этилди ва умуман 68,4%ни ташкил қилди. Эътибор қилиш керакки, бу мутациянинг йўқлиги ирсий гарангликнинг эҳтимоллигини камайтирмайди.

Носиндромал эшитиш заифлиги билан текширилган болалар гуруҳида 62 болада касаллик сабаби аниқланмади. Сабаби ноаниқ эшитишнинг бузилишида чэт эл муаллифлари (Finsterer J.2005) Cx26 генида бузилишни 10-37% ҳолларда аниқлашган. Оғирлашмаган оила анамнези билан болаларда аниқланган 35delG мутацияларининг юқори улуши ота-онасида эшитиш патологияси мавжуд бўлмаган болаларда ДНК-ташҳисотини амалга ошириш заруратини белгиловчи қўшимча далил ҳисобланади.

Мазкур мутация учрашининг энг юқори фоизи оғирлашган оила анамнезига эга - 12 (46,1%) беморда қайд этилди, бунда гомозиготалар гетерозиготаларга нисбатан деярли 2 баробар (15%га қарши 31%) кўп. Бу ҳолат, авваламбор, шу билан боғлиқки, оғирлашган анамнезнинг ота-онада генотип ўзгаришига олиб келиши эҳтимолдан ҳоли эмас, бунинг натижасида бола патологик аллел жуфтлиги билан ота-онасидан рецессив белгиларни олади.

Оғирлашмаган оила анамнезида мутацияларнинг учраш даражаси фақатгина 25 (27,4%) болада қайд этилди. Делеция бўйича фақатгина гомозиготалар 9 (9,9%) беморни, гетерозиготалар эса – 16 (17,6%) беморни ташкил қилди. Инбридинг гуруҳидаги болалар орасида 35delG мутацияси гомозигота ҳолатида - 6 (19,4%), гетерозигота ҳолатида - 10 (32,3%) болада кузатилди.

Шундай қилиб, мазкур гуруҳчадаги 16 (51,6%) беморларда мутациялар учраши кузатилди. Олинган мазкур маълумотлар шундан далолат берадики, оғирлашмаган анамнезга эга оилаларда инбридинг 35delG мутациясининг етакчи омили бўлиб, инбридингли оилаларда генетик таҳлил ўтказиш учун кўрсатма ҳисобланади.

35delG ташқари, НСГ билан 25 беморда шунингдек GJB2 генидаги энг кўп учрайдиган коннексин 26 оксили синтезини белгиловчи 4 мутацияларни ПЗР текшируви ўтказилди: 235delC, 3202+1G>A (IVS1+1G>A), 313_326del14 ва 358_360delGAG(p.Glu120del). Таҳлил натижасида бир беморда гомозигота ҳолатидаги 3202+1G>A (IVS1+1G>A) мутацияси аниқланди.

Геннинг пенетрантлиги ген ташувчиларининг қанча фоизи тегишли фенотипни аниқлашини кўрсатади. Демак, пенетрантлик қолган генларга, ёхуд муҳитга, ёки уларнинг ҳар иккаласига боғлиқ бўлади. Шундай қилиб, бу ҳолатлар геннинг констант хусусиятларини эмас, балки қолган генларнинг функциялари ва муҳит шароитидаги фарқларини кўрсатади. Шунинг учун, тадқиқотимизнинг кейинги босқичи икки альтернатив популяциядаги ННСГни ирсийланиши турини аниқлашдан иборат бўлди. Панмикс оилалар таҳлили анча паст натижаларни кўрсатди.

Диссертациянинг **“Носиндромал нейросенсор эшитиш заифлигини реабилитацион ва профилактик тактикасини клиник аспектлари. Болалардаги нейросенсор носиндромал эшитишнинг заифлигини диагностикаси ва прогнози алгоритми”** деб номланган 5 бобида текширувнинг муҳим аспектлари кўрсатилган.

Эшитишнинг сурункали бузилишида даволашнинг асосий мақсади пайсайдан эшитиш фаолиятининг стабилизацияси ҳисобланади. Бундан ташқари биринчи навбатда сурункали нейросенсор эшитишнинг заифлигида беморларни ижтимоий реабилитация қилиш муҳимдир. Нейросенсор эшитиш заифлигини

даволаш индивидуаль ёндашувни талаб қилади.(руҳиятнинг ҳолатини , ёшини ва қўшимча касалликларни ҳисобга олиш керак).

Нейросенсор эшитиш заифлигини замонавий даволашнинг бир қанча усуллари мавжуд, биз шартли равишда медикаментоз ва номедикаментоз чора тадбирларга бўлиб олдик. Биз Инстенон препаратининг таъсири ўргандик, у ўз навбатида асаб хужайраларидаги метаболик жараёнларни яхшилайдди. Инстенон вена ичига (100 мл физиологик эритма ва 1,0 инстенон) стационар шароитда секин томчилаб 5 кун давомида юборилди. Сўнг таблеткага ўтилди 1 таблеткадан 2 маҳал 4 ҳафта давомида берилди. Кузатувда носиндромал нейросенсор эшитиш заифлиги билан 57 бемор (текширув гуруҳи) ва экзоген сабабли нейросенсор эшитиш заифлиги билан 64 бемор (таққослаш гуруҳи) 10 ёшдан 18 ёшгача бўлди, барчаси 2 ва 3 даражали эшитиши паст болалар.

Даволашнинг эффективлиги аудиометрик текширув ва РЭГ билан баҳоланди. 34 (53,1%) таққослаш гуруҳидаги беморлар ва 20 (35,0%) гуруҳ текширувдагиларда эшитишнинг яхшиланиши ва мулоқотда таҳлил қилиши субъектив баҳоланди. Таққослама самараси шуни кўрсатдики, эшитиш функция сининг яхшиланиши тоналъ бўсага аудиометрияси 28 (43,7%) таққослама гуруҳидаги болаларда НСТ 2 ва 3 даражада, эшитишнинг яхшиланиши барча текширилган частоталарда 1,9 дан 15,8 Дб ни ташкил қилди. Таққослаш гуруҳида кўринарли яхшиланиш кузатилмади.

НСТ 4 даража ва гаранглик билан хасталанган беморларга инстенон комплекс терапияга киритилганда, клиник кўрсаткичларнинг яхшиланиши кузатилмади, мусбат динамика сурдопедагогик текширув маълумоларига кўра 86% (n=55) таққослаш гуруҳидаги болалар ва 84% (n=48) текширув гуруҳидаги болаларда товушларни қабул қилиш яхшиланди, мослашув хусусиятлар яхшиланиши кузатилди.

Шундай қилиб, олинган натижалар ННСТда стандарт терапиянинг самарасизлигини кўрсатди, бироқ бундай терапия асаб тизимининг марказий қисмларида қабул қилишнинг яхшиланишига таъсир қилади.

Номедикаментоз даво эшитиш функциясининг реабилитациясига йўнал тирилиши керак. Нейросенсор гарангликда эшитишнинг реабилитацияси ижти мойй фаолликни кўтаришга ва ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилиши керак, эшитишни протезлаш ёки кохлеар имплантация ўтказишга қаратилган бўлиши керак, шунингдек албатта сурдопедагогик тадбирлар ҳам амалга ошири лиши керак.

117 беморда эшитишни электроакустик коррекцияси амалга оширилиб, 86 тада (73,5%) – рақамли аппаратлардан, қолганларидан аналог аппаратлардан фойладанилди. 27 (23,1%) (54 кулоқ) беморда бинаурал эшитиш протезланиши амалга оширилди, илгари эшитиш аппарати тутмаган беморларни текшириш натижаларига кўра эшитиш аппаратини тутиш натижасида бир ойдан сўнг товушларни қабул қилиш яхшиланди, кайфияти яхшиланди, сурдопедагог билан шуғулланиш учун мотивация пайдо бўлди, янги билимларни эгаллашга хохиш пайдо бўлди ҳамда ижтимоий мослашиш яхшиланди.

Товушни қабул қилиш ва нутқни ривожланишини баҳолаш ота-она ва мутахассис – сурдопедагоглар кузатувлари остида амалга оширилди. Бу жараён

кузатув кундалиги тутиш билан амалга оширилди.

Нейросенсор эшитиш заифлигини хирургик даволаш НСГнинг IV даражасида амалга оширилади, бугунги кунда хирургик даволашнинг ягона усули кохлеар имплантация ҳисобланади. Бизнинг тадқиқотларимизда III-IV даражали ННСГ билан 17 нафар 5 ёшгача бўлган болалар, ННСГ болаларда кохлеар имплантацияни ўтказиш давлат дастурига киритилди. Мазкур болаларда эшитиш аппаратини тақиш тажрибаси 3-9 ойни, сурдопедагог билан шуғулланиш – ўртача 4 ойни ташкил этди. Бунда реабилитациянинг дастлабки 3 ойидаёқ товуш қўзғатувчиларига нисбатан жавоб реакциялари кузатилди: эшикка қўнғироқни чалиниши, баланд чапак ва ҳ.к.; барча унли харфларни пайдо бўлиши, маълум бир товуш қўзғатувчисига нисбатан шартли рефлекс сифатида ижобий реакция пайдо бўлди.

Эшитиш бузилишини бирламчи профилактикаси касалликни ривожланишини олдини олади. Бу оғирлашган анамнезли оилаларга тиббий-генетик маслаҳат бериш, молекуляр ташҳисот ва эшитиш патологияси билан туғилиш эҳтимоли бўлган болаларни аниқлаш учун генетик маслаҳатини олишни ўз ичига олади. Сх26 генида мутациялар аниқланган ҳолда туғиш ёшидаги барча оила аъзоларига генни тестлаш тавсия этилади. Патологик мутация ташувчилари эса ҳисобга олиб қуйилади.

Эшитиш бузилишларини иккиламчи профилактикаси касалликни эрта босқичларда ташҳислаш ва ўз вақтида даволашни амалга ошириш имконини беради. Бунга эшитиш патологиясини аниқлаш учун янги туғилган чақалоқларни скрининги киритилади. Барча туғруқ комплекслари ва туғруқ бўлимларида универсал аудиологик скринингни жорий этилиши эшитиш патологияси мавжуд болаларни аниқлаш имконини беради, бу эса ўз вақтида даволаш ва реабилитацияни эрта бошлашни таъминлайди. ННСГнинг оғир даражаси Сх26 гени мутацияси ДНК ташҳисотида тўғридан тўғри кўрсатма бўлиб ҳисобланади. НСГнинг ўрта ва енгил даражаси аниқланган болаларнинг ота онасига ДНК ташҳисотини ўтказиш тавсия қилинади.

Учламчи профилактика болалар ва катталарда касалликнинг зўрайиши ёки асоратланишини олдини олишга қаратилган.

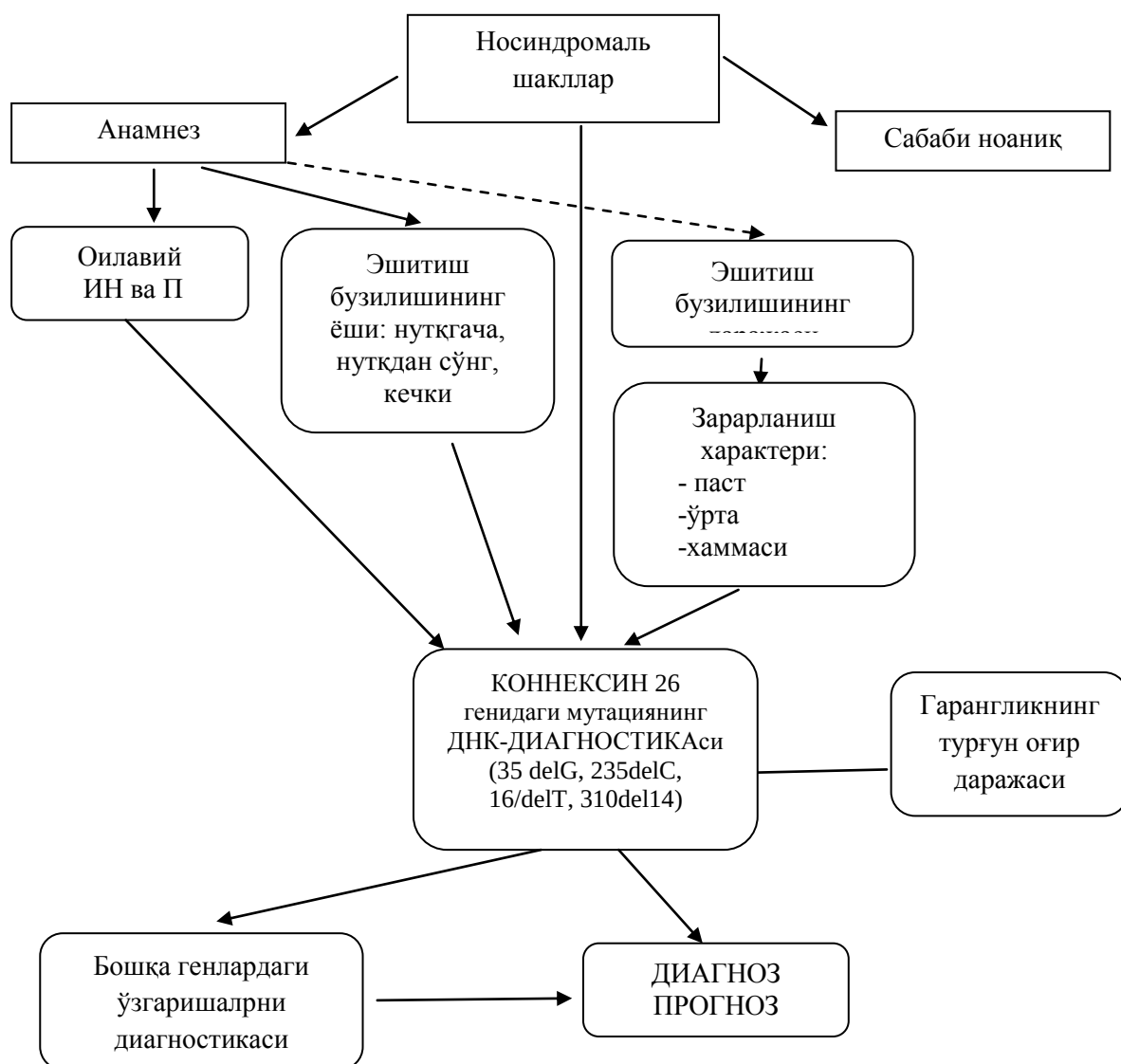
Шундай қилиб, Сх26 генидаги ўзгаришлар билан боғлиқ ННСГ беморларда эшитиш заифлигини ривожланишини олдини олиш ва эшитиш маркази фаолиятини яхшилаш учун ННСГда инстенон препаратини қўллашни ўз ичига олувчи комплекс тиббий-реабилитацион чораларни зудлик билан ҳамда эшитишни протезлаш ва кўрсатмалар бўйича эшитишни коррекциялашнинг ягона усули сифатида кохлеар имплантацияни мумкин қадар тезроқ сурдопедагогик чораларни амалга оширилишини талаб қилади.

Тадқиқотимиз натижалари ва хорижий тадқиқот тажрибаларини жамлаб биз эшитиш заифлигини ирсий шакллари аниқлаш учун эшитишни бузилиши бўлган беморларни бирламчи текширувдан ўтказиш схемасини ишлаб чиқдик. Мазкур схеманинг асосий мақсади касалликнинг ирсий этиологиясини аниқлаш учун энг аҳамиятли маълумотларни аниқлаш, тиббий-генетик маслаҳат беришда ҳаракатлар кетма-кетлигини кўрсатишдан иборат. Мазкур схема биринчи навбатда сурдолог шифокорлар учун мўлжалланган. Носиндромал

эшитиш заифлиги аниқланганда беморни шу заҳотиёқ Сх26 генини ДНК-ташҳисотиға йўллаш мумкин. Бир вақтнинг ўзида касаллик анамнези, оила анамнези, эшитиш бузилишининг тавсифи батафсил ўрганилади, эшитиш заифлиги бошланган ёш аниқланади. Ноаниқ этиологияли гарангликда генетик тест лаш талаб қилинади.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотимиз инбридингни ННСГ детерминацияси, яқин қариндошлар (панмиксия, имбридинг)да ирсий эшитиш заифлиги ни шаклланишиға маълум даражадаги таъсирини аниқлаш имконини берди. Инбридингни мавжудлиги рецессив генлар частотасини оширмайди, фақатгина уларнинг кўпроқ гомозиготалашувини таъминлайди.

Шунинг учун, фикримизча, панмикс ва инбрединг гуруҳидаги болаларда клиник ва аудиологик хусусиятларни эътиборға олиш лозимлиги, мазкур болаларни даволашда маълум бир тузатишлар киритилиши кераклигини таъминлайди. Шунингдек бу ҳар бир шифокор учун қулай ва оилада ирсий ва ортирилган хавф омилларида бирламчи баҳолаш учун мўлжалланган.



Расм 7. Эшитишнинг бузилиши билан беморни бирламчи текшириш алгоритми

Тиббий генетик маслаҳатнинг босқичи қариндошлик никоҳида касалликни юзага келиш прогнозлаш ҳисобланади. Мендель қонунига кўра эшитувчи ота оналарда рецессив мутация ташувчилар, 25 % гаранг бола туғилиш хавфига эга, 50% ҳолларда битта мутацияни соғлом наслга берилиши мумкин. Эшитиши заиф ота оналардан соғлом болалар туғилиши мумкин. Генотипга кўра, бу ота оналарнинг 25% насли битта нормал ва битта мутант аллел генга эга бўлади, 50% болалар фақат битта мутант аллел генга эга бўладилар. Шунинг учун булар ННСТ ирсий хавф гуруҳига киритилиши керак.

ХУЛОСА

1. Болаларда туғма эшитиш бузилишларини учраш даражаси таққосланганда гарангликнинг носиндромал шаклини анча устунлиги (мос равишда 31,6%) аниқланган, бу аҳоли ўртасида скрининг дастурлари асосида ирсий эшитиш заифлиги бўйича хавф гуруҳини шакллантиришни талаб қилади ва туғма эшитиш заифлигининг янги ҳолатларини самарали олдини олишнинг биринчи босқичи ҳисобланади.

2. Носиндромал нейросенсор гаранг бўлган болаларда 35delG мутациялари бўйича генотиплаш маълумотлари 35 delG мутацияси эшитиш патологияси ривожланишининг энг асосий сабабчиси эканлигини кўрсатди (31,6%), бунда аутосом-рецессив ирсийланиш тури билан мазкур мутация бўйича гомозиготаларнинг устунлиги (17,1%) исботланди. Инбридинг муҳитида 35delG мутацияларининг учраши даражаси 15% панмикс муҳитдаги тегишли мутацияларга қарши 51,6%ни ташкил қилиб, оғирлашмаган анамнезли оилаларни ажратишда инбридинг мутациянинг етакчи омил эканлиги асослаб берилди.

3. Носиндромал нейросенсор гарангликни 13,1% беморларда келтириб чиқарувчи сабабларга кўра аниқланган, лекин ДНК ташхисотдан кейин текширилган бемор болаларда касаллик 61% га ортганлиги шу текшириш усулининг катта аҳамиятга эга эканлигини асослайди.

4. Носиндромал нейросенсор эшитиш заифлиги билан болаларда нейросенсор эшитиш заифлигининг клиник-аудиологик тавсифи оғир эшитиш бузилишларининг (35,4 фоиз ҳолатда – IV даража ва 17,1 фоиз ҳолатда - карлик) устунлиги билан характерланади.

5. Эшитиш заифлиги мавжуд болаларда эрта ташхислаш алгоритмида Сх26 генидаги мутация ташувчилиқни ва перинатал давр хавф омилларини ҳамда инбридингни ННСТ ривожланишига таъсирини ҳисобга олиш керак.

6. ННСТда 35delGнинг генетик мутациясини аниқланиши самарали эшитишни протезлаш ва кохлеар имплант (КИ) учун кўрсатма бўла олади ва реабилитация кўрсаткичларини (эшитишни қабул қилиш ҳамда такомиллаштиришда) 1 йилдан сўнг КИ да 100 фоиз, протезлашдан кейин эса 86,4 фоизга яхшилайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕБНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Tib.17.01
при ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХУШВАКОВА НИЛУФАР ЖУРАКУЛОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ НЕСИНДРОМАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ
ТУГОУХОСТИ У ДЕТЕЙ**

**14.00.04 – Оториноларингология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.5.Tib349

Докторская диссертация выполнена в Самаркандском медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета по адресу (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Хакимов Абдумалик Махмудович,
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Byung Yoon Choi,
доктор медицинских наук, профессор

Косяков Сергей Яковлевич,
доктор медицинских наук, профессор

Маткулиев Хаитбой Маткулиевич,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Медицинский университет Вены (Австрия)

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.17.01 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии за № __, с диссертацией можно ознакомиться по адресу: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2016 г.).

Ш.И. Каримов

Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, заслуженный деятель науки РУз,
академик АН РУз и РАН, д.м.н., профессор

Р.Д. Суннатов

Учёный секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., доцент,

Х.Э. Шайхова

Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения 7% населения страдает нарушением слуховой функции. В США выявлено нарушение слуха у 6,7% населения. Врожденная тугоухость – одно из частых заболеваний человека, регистрируемое в среднем с частотой 1:1000 новорожденных детей.

Считается, что от 22 до 50% случаев врожденной тугоухости, развивающейся еще в раннем детском возрасте, обусловлено генетическими причинами. При этом около 75% из них проявляется несиндромальными нарушениями слуха. При наследственной предрасположенности вероятность заболевания нейросенсорной тугоухостью возрастает в 15–20 раз. Частота поражения органа слуха, связанного с эмбриологическими, генетическими или врожденными причинами, составляет 7–10% от общего числа новорожденных.

После приобретения независимости в нашей стране, в процессе преобразования системы здравоохранения, охране материнства и детства уделяется еще большее внимание. В результате осуществляемых программных мер, за годы независимости достигнуты весомые успехи в деле оказания качественной медицинской услуги населению.

Важно отметить, что врожденная нейросенсорная тугоухость (НСТ) является не только медицинской, но и социальной проблемой во всем мире. Одним из наиболее актуальных вопросов современной оториноларингологии является совершенствование методов ранней диагностики и прогнозирования нейросенсорной тугоухости у детей.

Своевременная диагностика причин тугоухости, выявление генетической ситуации, прогноз рождения здорового ребенка и тактика ведения таких семей является важным моментом формирования здорового поколения не только для семьи в отдельности, но и в целом для государства.

Настоящее диссертационное исследование соответствует задачам, принятым в Государственных программах и постановлениях Президента Республики Узбекистан «Год гармонично развитого поколения» от 27 января 2010 года № 1271, «О государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний для предупреждения рождения инвалидов с детства на период 2013–2017 годы» от 12 марта 2013 года № 1235, «Год здорового ребенка» от 19 февраля 2014 года № 2133, «Год здоровой матери и ребенка» от 9 февраля 2016 года № 2487.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетного направления развития науки и технологий республики-VI. «Медицина и фармакология» в рамках проекта ППИ-10 «Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научно-исследовательские работы, направленные на экологические, клиничко-иммунологические, наследственные факторы угрозы развития нейросенсорной

тугоухости, механизмы патогенетического развития заболевания, а также диагностирования, лечения и предупреждения этой болезни, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Seoul National University и College of Medicine (Южная Корея), University of Cambridge (Англия), University of Melbourne (Австралия), Erasmus MC-Sophia Children's Hospital (Rotterdam, Нидерланды), St. Francis Hospital and Medical Center (Hartford, США), Российский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Россия), Ташкентская медицинская академия и научно исследовательский институт Педиатрии (Узбекистан).

В ходе диагностирования и лечения несиндромальной нейросенсорной тугоухости, а также изучения проведенных исследований в мире по этой проблеме, получены следующие научные результаты, в том числе: определены идентификация некоторых генов отвечающие на развитие врожденной патологии уха (Seoul National University, College of Medicine, Южная Корея); обоснованы результаты универсального скрининга новорожденных, показали, что она увеличивается к возрасту 9 лет, причем уровень нарушений слуха оказался выше в два раза у детей младшего возраста (University of Cambridge, Англия); .определены показатели тугоухости среди детей ясельного возраста которые составили 0,64 на 1000, то среди детей детских садов - 1,54, а среди школьников в возрасте 7-14 лет - 2,75 (Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Нидерланды).

В настоящее время в мировом масштабе по диагностированию, лечению, эффективной профилактике этой болезни ведутся научные исследования по ряду приоритетных направлений, в том числе: обоснован связь экзогенного фактора с наследственным фактором приводящие к НСТ; разработан метод ранней диагностики и эффективной лечения при помощи слуховых тестов и генетических тестов A1555G митохондриального гена 12S р-РНК при этом заболевании; использовать в практике ген терапию в патогенетическом лечении болезни; доказано эффективность слухопротезирования в лечении этой патологии

Степень изученности проблемы. По данным Green E. (2003) несиндромальной формой нейросенсорной тугоухости считается изолированная патология, которая передается генетически, что характерно при синдромальных формах (синдром Ушера; синдром Альпорта и т.д.). Ben Said M. (2006) указывает на важную роль генетических факторов в формировании нейро сенсорной тугоухости. Косяков С.Я. (2012) указал, что успехи в этом направлении определяют своевременность постановки диагноза, что в свою очередь, будет определять тактику ведения таких больных.

По результатам исследований ряда авторов (Ходжаева К.А., 2005; Хакимов А.М., Шомахмадов У.Ш., Исматов Х.Х., 2005) в отдельных регионах Узбекистана встречаемость инбредных браков при гениологическом исследовании среди лиц узбекской национальности составляет от 9,7 до 13,2%.

Это особенно актуально для нашей республики, где в силу национальных обычаев и традиций, социально-экономических причин, а также географических условий, инбредные браки у коренного народа являются довольно частым явлением.

Специальные исследования, посвященные изучению генов-кандидатов возникновения НСТ, в России (Маркова Т.Г. 2005), У пациентов с клинически диагностированным синдромом Тричера Коллинза-Франческетти был проведен поиск мутаций в гене *TCOF1*, выявлена ранее не описанная мутация в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне (3635C>G) и обосновано его роль в развитии этого заболевания. В настоящее время накапливаются сведения о важной роли генетических факторов формирования НСТ, так как исследование генетической стороны этого вопроса дает возможность выявить тугоухость до функциональных нарушений органа слуха.

До сих пор одной из основных причин НСТ в республике является вступление в брак кровных родственников (инбридинг), что создает дополнительную необходимость для исследования влияния генетических факторов на развитие тугоухости.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского медицинского института в рамках темы: «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики, лечения и реабилитации рациональных способов профилактики заболеваний уха». Работа выполнена в рамках финансирования гранта, выделенного Минздравом РУз научно-прикладному проекту АЁСС-3 «Разработка тест-систем для раннего выявления наследственных несиндромальных нейросенсорных нарушений слуха у детей» (2009–2013 гг.).

Целью исследования является обоснование связи с мутацией гена *Sx26* с наследственностью несиндромальных форм нейросенсорной тугоухости у детей и оптимизирование его лечения

Задачи исследования:

проанализировать встречаемость и причины развития ННСТ у детей с нейросенсорной тугоухостью;

изучить частоту и характер мутаций в гене коннексина 26 и влияние инбридинга на развитие ННСТ;

изучить особенности клинического течения нейросенсорной тугоухости у детей с ННСТ;

выявить особенности аудиологической характеристики нейросенсорной тугоухости у детей с ННСТ;

разработать алгоритм обследования и прогнозирования несиндромальных нарушений слуха на основе результатов аудиологического и молекулярно-генетического обследования детей с ННСТ;

разработать показания к генетическому исследованию и определения групп риска детей с ННСТ.

Объектом исследования являются 504 обследованного ребенка из школы-интерната для слабослышащих и глухих детей, 117 госпитализированных больных детей с ННСТ в ЛОР отделении ОМДМЦ Самаркандской области и 100 здоровых лиц (из них 26 родителей и 84 детей).

Предмет исследования больные дети с диагнозом нейросенсорная тугоухость с несиндромальным нарушением слуха и периферическая венозная кровь.

Методы исследований. Клиническое исследование детей с НСТ, анкетирование, медико-генетическое исследование детей с НСТ, аудиологическое исследование детей с НСТ (аудиометрия, КСВП, ОАЭ), молекулярно-генетическое исследование детей с ННСТ (ПЦР, секвенирование), статистические исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена частота встречаемости клинико-генетических особенностей ННСТ и наиболее значимые факторы риска способствующие формированию нарушений слуха у детей;

обоснованы связь между степенью слуха, периодом возникновения заболевания и спектром мутационных повреждений гена *Sx26* при развитии тяжести ННСТ у детей;

доказано частота мутации 35delG в среде инбридинга составила против соответствующей мутации в панмиксной среде и определив инбридинг ведущим фактором мутации в выборке семей с неотягощенным анамнезом;

обосновано необходимость выделения групп в виде отдельных назологических форм для раннего диагностирования и оптимального лечения генетически гетерогенной несиндромальной нейросенсорной тугоухости.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана программа для ранней диагностики и выбора тактики лечения у больных детей с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью;

определено у слышащих родителей с несущим рецессивный ген могут 25% родиться дети с ННСТ и 50% здоровые дети носители мутантного аллеля генов;

предложена система для создания регионального регистра пациентов с наследственными нарушениями слуха, что позволит проводить мониторинг уже зарегистрированных семей с наследственной тугоухостью, а также профилактические и реабилитационные мероприятия;

доказано необходимость взаимодействия сурдологов и врачей-генетиков в диагностике и прогнозировании наследственных форм нарушений слуха;

разработаны и внедрены в практику алгоритм исследования и прогнозирования дающий возможность уменьшению частоту встречаемости в следующем поколении, а так же раннего диагностирования и оптимизации лечения при ННСТ.

Достоверность результатов исследования разъясняется объективными клиническими, аудиологическими, молекулярно-генетическими анализами, статистическими методами, и достаточной степени количеством больных.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

С научной точки зрения обоснована теоретическая значимость полученных результатов исследования, выводы и предложения вносят существенный вклад в изучение клинико-генетических особенностей НСТ, позволяющие диагностировать ННСТ в ранние сроки заболевания, проводить координацию с целью осуществления прогнозирования наследственности этой патологии, что

позволит снизить их частоту и инвалидизацию.

Практическая значимость исследования заключается в улучшении диагностики и лечения больных детей с наследственной ННСТ, что позволит подобрать оптимальный метод лечения. Молекулярный диагноз очень важен для клинической диагностики, выбора метода реабилитации. Дети с ННСТ при мутациях в гене Sx26 отличаются нормальной функцией мозга и прекрасным развитием речи в процессе использования кохлеарного импланта.

Внедрение результатов исследования.

Разработанный алгоритм для ранней диагностики и мониторинг лечения, а также прогнозирования внедрены в практику здравоохранения, в том числе, клиники Самаркандского медицинского института, Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра, а также Областного детского многопрофильного центра Самаркандской области (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 13 апреля 2016 года № 8-Н-3/54). Эффект выражался в сокращении продолжительности пребывания больного в стационаре, снижении затрат на медикаменты, оплату пенсии за инвалидность, сокращение периода реабилитации детей с ННСТ. Определение генетической мутации 35delG является показанием к необходимости эффективного слухопротезирования и кохлеарной имплантации которая улучшает показатель реабилитации

Апробация результатов исследования. Результаты исследования изложены в виде лекции и прошли апробацию на 8 международных конференциях, в том числе 20-th IFOS World Congress Innovation and Integration in ORL-HNS (Корея, 2013); XVII съезд оториноларингологов России (Россия, 2012); международная научно-практическая конференция «Новые технологии в оториноларингологии» (Россия, 2014); научно-практическая конференция «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Таджикистан, 2012); первое заседание Европейской рабочей группы по наследственным нарушениям слуха (Чехия, 2010); IV International Congress on «Contemporary Challenges of Otorhinolaryngology» (Казахстан, 2014) и на 8 республиканских научно-практических конференциях, в том числе III съезд оториноларингологов Узбекистана (Ташкент, 2010, 2015); научно-практическая конференция для молодых ученых-оториноларингологов (Самарканд, 2008, 2010, 2014), а также на научном семинаре при Научном совете 16.07.2013.Tib.17.01 (Ташкент, 2016).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы всего 40 научных работ, в том числе 16 в республиканских и 6 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 181 страницу текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, определены цель и задачи, а также объект и предмет исследования, указано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, а также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, акт внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе – **«Эпидемиология, этиологическая структура, роль наследственных факторов, современные подходы, аудиологические исследования при отборе пациентов на кохлеарную имплантацию»** отражен обзор литературы состоящий из пяти подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы НСТ, включая описание этиологии, патогенеза, лечения и осложнений, значение в оториноларингологической практике, а также терминологии и классификации данной патологии. Указаны дискуссионные и нерешенные вопросы, требующие дальнейших разработок.

Во второй главе – **«Материал и методы исследования. Методы аудиологических исследований. Молекулярно-генетическое исследование»** дана общая характеристика клинического материала, методы аудиологических и медико-генетических исследований.

Приведены данные исследования 504 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, из них 105 – обследованные из школы-интерната № 61 для слабослышащих детей, 285 – из школы для слабослышащих и глухих детей, 114 – больные дети, госпитализированные в отделении ЛОР ОМДМЦ Самаркандской области. Также проведено анкетирование родителей детей с выявленной несиндромальной нейросенсорной тугоухостью (ННСТ).

Среди обследованных детей с нейросенсорными нарушениями слуха 292 (57,9%) мальчиков и 212 (42,1%) девочек, т.е. установлено явное преобладание лиц мужского пола (при $P < 0,001$).

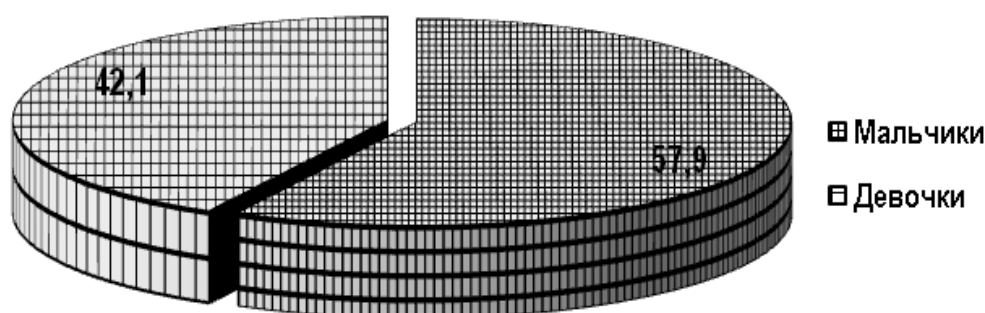


Рис. 1. Распределение обследованных детей с НСТ по половой принадлежности

Распределение детей по возрасту выявило явное превалирование детей в старших возрастных группах от 5 до 16 лет, что составило в каждой из групп около 20%, это, в первую очередь, связано с поздней диагностикой нейросенсорной тугоухости, в виду узкой распространенности объективных методов диагностики патологии слуха в республике и сложностью диагностики в группах детей до 7 лет. При этом некоторое увеличение в возрастных группах 1–3 лет (8,1%) и 3–5 лет (11,7%) свидетельствует, что в последние годы наметился прогресс в плане ранней диагностики патологии слуха.

В результате первичного обследования выявлено 200 (39,7%) глухих детей, 213 (42,3%) – с тугоухостью IV степени, а остальные 91 (18,1%) – с тугоухостью III степени.

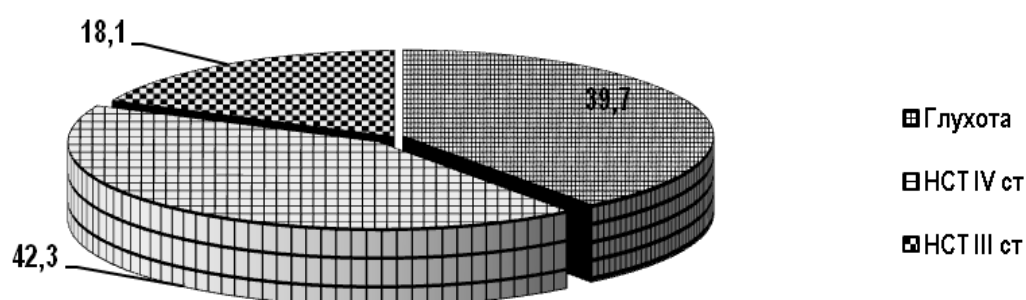


Рис. 2. Распределение обследованных детей по степени тяжести НСТ

После сбора анамнеза и клинического исследования больных проведен анализ причин развития НСТ.

Этиологический фактор, служивший причиной нарушений слуха, при сборе анамнеза в обследовании 504 детей, включал: у 15 (2,9%) детей – врожденные пороки развития, 47 (9,3%) – с патологиями во время беременности и родов, 45 (8,9%) – с тяжелыми инфекциями, наследственность установлена в 73 (14,5%) случаях. Сочетание наследственных факторов с приобретенными причинами имело место у 25 (4,9%) детей. Причина болезни не ясна у 82 (16,3%) детей. В подгруппе факторов, относящихся к патологии беременности и родов, преобладала недоношенность 17 (3,4%) детей, низкая масса тела – 37 (7,3%) и гипоксия при родах – 5 (1,0%). Врожденные инфекции составили 22 (4,4%) случая, гемолитическая болезнь – 22 (4,3%) случая.

Для всех пациентов (n=206) проведено медико-генетическое консультирование. В результате исследований выявлено, что в целом от инбредных браков родились 106 детей. В результате анализа первичного материала, на рассмотрении остались 117 больных, вошедших в группу с предположительно наследственной ННСТ, которая и явилась группой исследования. Распределение больных в группе такой категории (n=117) показало превалирование больных в средней возрастной группе от 3 до 14 лет.

Для больных группы с предположительно наследственной ННСТ проводили оценку слуховой функции на основании результатов следующих

обследований: тональная пороговая аудиометрия (ТПА); тимпанометрия, акустический рефлекс (АР); регистрация двух классов отоакустической эмиссии: задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ); записью электрической активности коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП).

Степень снижения слуха у пациентов определяли по классификации, принятой в сурдологии.

Со всеми слабослышащими детьми старше 7 лет проведена тональная пороговая аудиометрия в звукоизолированном помещении. Тональная пороговая аудиометрия проводилась с использованием стандартной аудиометрической процедуры с использованием аудиометра МА-31 (Германия).

Метод импедансной аудиометрии применялся для объективной оценки функционального состояния звукопроводящего и звуковоспринимающего отделов слуховой системы для исключения кондуктивного компонента тугоухости.

Регистрация двух классов отоакустической эмиссии: задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) проведена на аппарате Нейро-аудио (компьютерный комплекс) (Нейрософт, Иваново, РФ).

Регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) проводилась в тихом помещении, экранированном от электрических помех с использованием системы Нейро-аудио (компьютерный комплекс) (Нейрософт, Иваново, РФ). При регистрации КСВП использовалась двухканальная система регистрации СВП.

Медико-генетическое консультирование. Опрос и анкетирование родителей проводилось в виде скрининга для исключения синдромальной патологии. В задачи скрининга, проводимого нами, входило определение распространенности генетических нарушений среди детей с наследственной стойкой детской тугоухостью, оценка анамнеза больных в рамках опроса с целью выявления причин этого заболевания. На первоначальном этапе для сбора данных использовалась анкета

Молекулярно-генетическое исследование. Методы выделения ДНК из биологического материала (кровь). Взятие крови проводилось с согласия родителей ребенка и при получении соответствующего документа «Об информированном согласии» за их подписью. В большинстве семей кровь бралась и у родителей. При скрининговом исследовании взятие крови проводилось из локтевой вены при помощи одноразового шприца. Собранные образцы крови доставлялись в лабораторию Центра медицинской генетики. Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва, Россия). В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на NucleoS™ - сорбенте. ДНК, элюированная из сорбента ЭкстаГеном Е™ или чистой водой, напрямую использовалась для дальнейшего проведения анализа.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и методы анализа мутаций в генах коннексина 26. Первым этапом определения мутаций в генах была амплификация определенного участка ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Анализ гена Sx26(GJB2) проводился под руководством д.б.н. Мухаммедова Р.С. на базе молекулярно-генетической лаборатории «Геномики человека» научного центра Института генетики и ЭБР АН РУз г.Ташкента. Данные генотипирования на наличие мутации 35delG у 117 детей с несиндромальными формами НСТ и 100 здоровых лиц (из них 26 родителей и 84 детей).

В третьей главе диссертации **«Результаты комплексного аудиологического исследования детей с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью. Анализ причин нейросенсорной тугоухости обследования больных после ДНК-диагностики по мутации 35 delG»** приведены результаты комплексного аудиологического исследования детей с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью. Всего проведено подробное аудиологическое обследование 117 пациентов (234 уха).

Результаты исследования отоакустической эмиссии. Исследование проведено у больных группы с предположительно ННСТ (n=117, 234 уха). При проведении ПИОАЭ слуховая функция не зарегистрирована у 114 (97,4%) детей на оба уха, 2 (1,7%) – слуховая функция зарегистрирована на оба уха, 1 – тест не пройден на одно ухо (0,8%). Количественное сопоставление ответов по двум тестам отоакустической эмиссии по ее двум классам выявило однотипные результаты. Результаты исследования объективной аудиометрии (КСВП). Всех детей обследовали поэтапно, начиная со скрининг-теста (FSS), затем переходили к регистрации КСВП при пошаговой временной стимуляции от 10 до 70 дБ и стандартного АBR-потенциала – от 20 до 70 дБ. Регистрация КСВП при пошаговой временной стимуляции произведена у 117 детей (234 уха). Результаты обследования представлены в таблице № 2. Патологические изменения КСВП заключались в снижении амплитуды III–V пиков и удлинении латентных периодов между ними по сравнению с нормой.

Таблица № 1.

**Регистрация КСВП при пошаговом временном стимуле у детей
(n=117, 234 ушей)**

пик V, дБ	Количество ушей	%
50	18	8,5
60	12	5,1
70	62	26,5
80	64	27,3
≥90	48	20,5
Не регистрировалась	30	12,9

На основании приведенных выше данных можно сделать вывод, что V волна регистрируется на уровне интенсивности стимулирующего сигнала до 50–60 дБ в 12,9% случаев (30 ушей). В 53,4% случаев (128 ушей) пятый пик регистрировался на уровне 70–80 дБ, 12,9% – пятый пик не поддавался анализу из-за большого числа артефактов или вовсе не регистрировался и результаты не поддавались анализу. Анализ полученных результатов свидетельствует, что регистрация КСВП, дополненная данными комплексного аудиологического

исследования, представляет несомненную ценность в качестве объективного метода оценки слуховой функции у больных тяжелыми степенями тугоухости при расширенном клиническом исследовании.

Результаты клинико-аудиологических показателей у больных детей с ННСТ, связанные с мутациями в гене Сх 26. Частота измененного генотипа в обследованной группе несиндромальных нарушений слуха в целом составила 31,6% (n=37) независимо от степени тяжести возраста выявления и семейного анамнеза. При анализе генетической характеристики определенной степени тугоухости, независимо от данных семейного анамнеза, мы получили следующую картину. При глухоте данная мутация выявлена в 35,1% (13 больных), при тяжелой НСТ IV и III степеней 18 (48,6%) и 6 больных (16,2%) соответственно. При средней степени потери слуха (II степень) случаев с измененным генотипом не выявлено. Основной клинической характеристикой нарушения слуха является степень тяжести тугоухости. Все дети с мутацией в 35delG имели двустороннюю НСТ с преобладанием тяжелых нарушений слуха, которые составили 83,8% (n=31). Двусторонняя глухота отмечена в 35,1% (n=13), НСТ IV степени – 48,6% (n=18), НСТ III степени – 16,2% (n=6). При отсутствии делеции двусторонняя глухота, НСТ IV степени и НСТ III степени составили 8,7% (n=7), 28,7% (n=23) и 47,5% (n=38) соответственно. Тугоухость II степени имели 10,2% (n=12) пациентов с ННСТ. Случаев измененная ДНК среди пробандов с мутацией в 35delG с поражением слуха II степени не отмечено. Согласно полученным данным почти у всех гомозигот по делеции тугоухость имела врожденный или доречевой характер. Возраст первичной диагностики нарушения слуха у большинства детей с мутацией 35delG в гене Сх26 приходился на возраст до двух лет включительно (87%).

Таким образом, нарушения слуха связанные с изменениями в гене Сх26, были обнаружены на временном отрезке от рождения до 6 лет. Почти каждая вторая семейная пара имела риск по наследственной тугоухости связанной с геном Сх26.

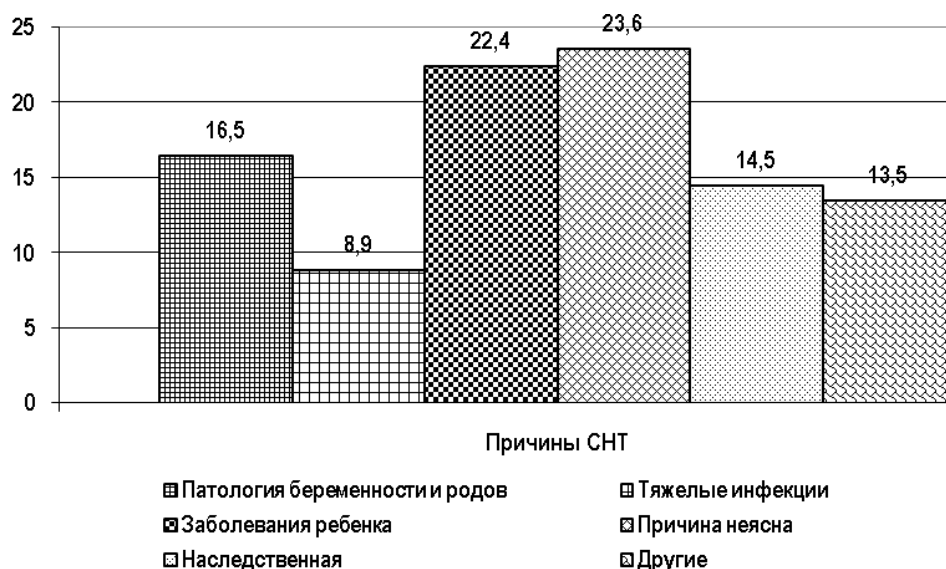


Рис. 3. Этиологическая структура несиндромальной НСТ и глухоты по результатам до ДНК-диагностики (n=117)

В результате скрининга гена *Cx26* на мутацию 35delG почти половина случаев тугоухости неясной этиологии и более половины случаев, ранее считавшихся приобретенными, оказались в группе наследственных нарушений слуха. До тестирования подгруппа неясной этиологии составила 23,6%. После тестирования размеры данной подгруппы уменьшились до 13,4%. Согласно полученным данным до проведения ДНК-диагностики подгруппа тяжелых инфекций в среднем составляла 8,9%.

После ДНК-диагностики размеры данной подгруппы уменьшились только на 1,3%. Хотя, потеря слуха в этом случае может быть связана также с длительными курсами ототоксических препаратов и предрасположенностью к их воздействию. После ДНК-диагностики подгруппа патологии беременности и родов уменьшилась с 16,5% до 12,8%.

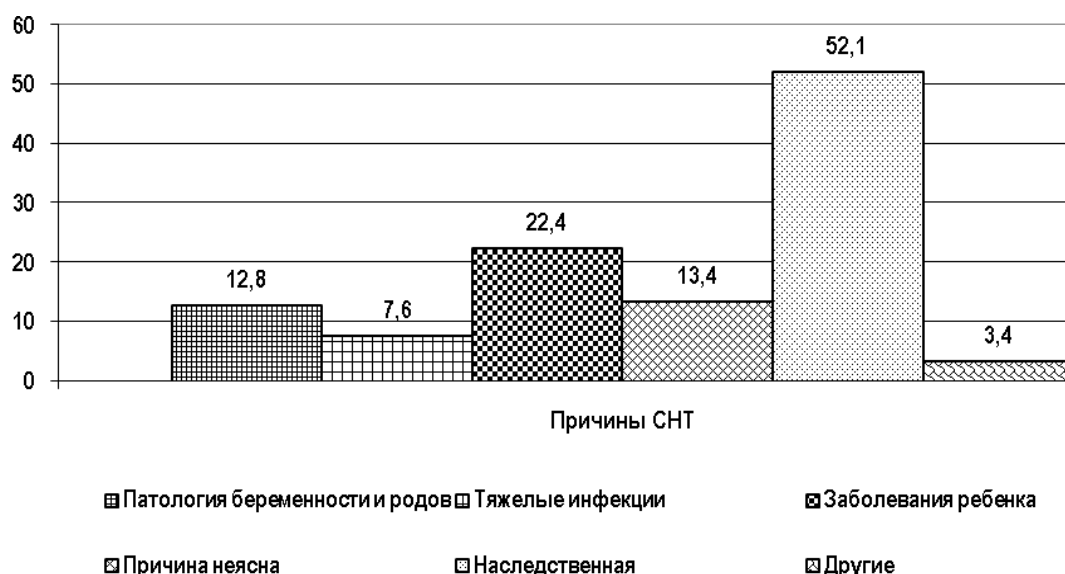


Рис. 4. Этиологическая структура несиндромальной НСТ и глухоты по результатам после ДНК-диагностики (n=117)

Без проведения генетического анализа тугоухость в этих случаях могла считаться приобретенной, хотя в действительности обусловлена наследственными факторами. Поэтому наличие в анамнезе постнатальной перенесенной инфекции, предшествующей нарушению слуха, не должно препятствовать проведению молекулярной диагностики. Благодаря ДНК-диагностике мы подтвердили, что в действительности тугоухость в этих случаях имела наследственный характер.

Изучение группы несиндромальных нарушений слуха, обусловленных делецией 35delG в гене *Cx26*, показало, что непродолжительные курсы антибиотиков, грипп, другие инфекционные заболевания ребенка, тяжелые роды, гемолитическая болезнь новорожденных, могли маскировать наличие наследственной тугоухости, связанной с исследованной мутацией гена *Cx26*.

Таким образом, наследственные формы тугоухости, связанные с изменениями в гене *Cx26*, без молекулярной диагностики в 35% случаев специалисты могли считать приобретенными (патология беременности и родов,

тяжелые инфекции, заболевания ребенка в первые годы жизни), а в 23,9% – этиология была неясна.

В четвертой главе – «**Результаты клинико-генетического консультирования больных при ННСТ. Результаты статистического анализа генетической ассоциации генотипов по мутации 35 delG гена Sx26 с ННСТ**» приведены данные о проведении клинико-генетического исследования 117 детей больных ННСТ. В качестве пробанда взят ребенок узбекской популяции в возрасте от 1 до 18 лет, проживающий на территории Самаркандской области.

Рассмотрен семейный материал, при котором принимали в расчет разнородность инбредных браков. В итоге проведенных исследований выявлено, что в целом от инбредных браков родился 31 (26,5%) детей с ННСТ.

При детальном изучении возраста выявления НСТ более ранняя диагностика имела в группе детей от инбредных браков: у более 70% детей НСТ выявлена уже на первом году жизни, в то время как в панмиксных семьях НСТ до года выявлена лишь у половины детей. В группе возраста старше 3-х лет выявляемость нейросенсорной тугоухости в семьях с инбредным и панмиксным браком была почти одинакова.

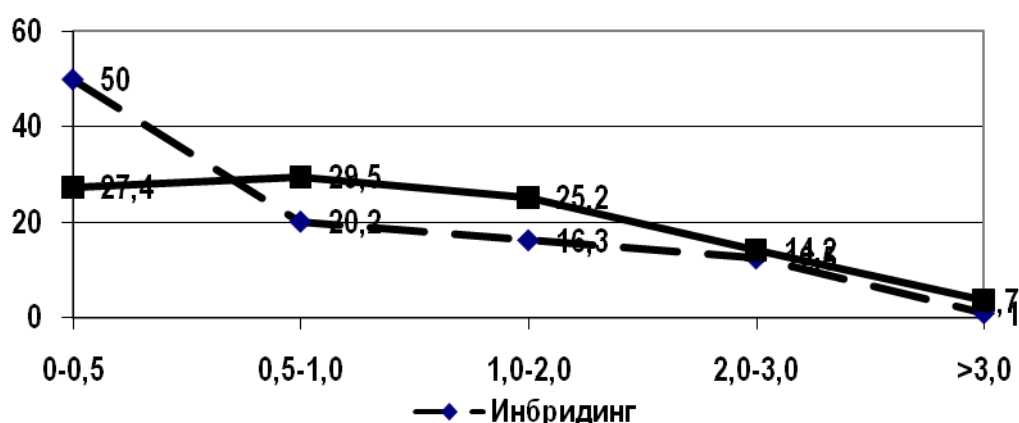


Рис. 5. Возраст выявления заболевания у детей с тяжелыми формами нарушений слуха из семей с инбредным и панмиксным браком

Во время анализа степени тяжести поражения слуха в панмиксных и инбредных семьях выявлено, что в инбредных семьях процент детей с 3-й, 4-й степенями НСТ и глухотой был одинаков. В семьях же с панмиксией большой процент детей был с 3-й и 4-й степенями тугоухости и низкий процент с полной глухотой.

Таблица № 2.

Типы семей		Характеристика семьи	Типы семьи по анамнезу
I тип	А	Панмиксная семья с отягощенным анамнезом, имеются родственники с нарушением слуха, n=26	Семьи с отягощенным анамнезом
	Б	Панмиксная семья с неотягощенным анамнезом, случай снижения слуха у ребенка единственный в семье, n= 60	Семьи с неотягощенным анамнезом
II тип		Семья с инбридингом, n=31	

Неотягощенный семейный анамнез (I Б и II типы семей) имел 91 (77,8%) ребенок. Отягощенный семейный анамнез (I А тип семьи) составил 26 (22,2%) детей. Родители с нарушением слуха имели место в 8 (30,7%) случаях, в I А типе семей. Семьи I А типа составили 22,2%, семьи I Б типа – 51,3%, семьи II типа 26,6% детей.

В ходе первого этапа молекулярно-генетического тестирования была выделена ДНК из периферической крови слабослышащих детей. На втором этапе генотипированы следующие мутации: 35delG, 235delC, 3202+1G>A (IVS1+1G>A), 313_326del14 и 358_360delGAG (p.Glu120del). Генетическое тестирование на мутацию 35delG гена Sx26 проведено среди 117 детей с двусторонней несиндромальной НСТ тяжелой степени. Дополнительно проведено молекулярно-генетическое тестирование 26 взрослых здоровых родителей детей с несиндромальной НСТ и группа контроля 84 практически здоровых детей и 26 здоровых родителей соответствующей группе больных по возрасту и национальной принадлежности, не имеющих родственников с патологией слуха. Важным критерием вызова семьи являлась двусторонняя НСТ тяжелой степени и неясной этиологии.

Группы детей с разными генотипами анализировались по установленной схеме. В группе контроля мутация 35delG обнаружена только в гетерозиготном состоянии у 1-го взрослого (1,2% случаев), что соответствует распространенности гена в популяции населения ряда Азиатских стран.

По результатам ДНК-диагностики гена Sx26 детей с несиндромальной НСТ на мутацию 35delG нами получены три группы пациентов (рис. 6):

1. Группа гомозигот по мутации 35delG (генотип Δ/Δ): 20 (17,1%) пациентов.

2. Группа гетерозигот по мутации 35delG (генотип Δ/N): 17 (14,5%) пациентов.

3. Группа пациентов с негативным генотипом по делеции (генотип WT/WT), включала 80 (68,4%) пациентов.

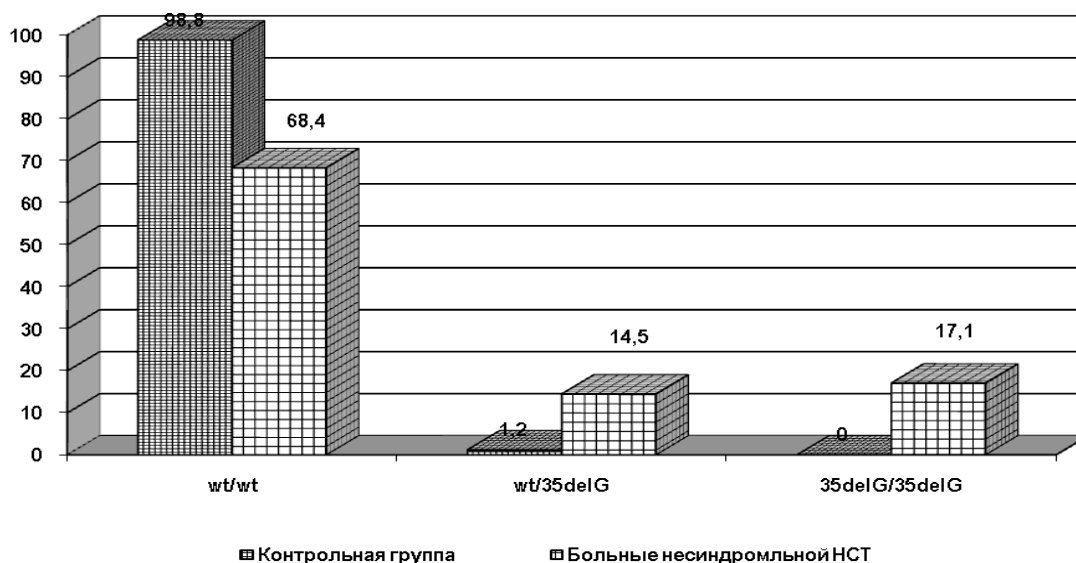


Рис. 6. Распределение генотипов по мутации 35delG в контрольной группе и у больных с несиндромальной НСТ

Таким образом, выявлено, что 35delG точечная делеция является наиболее частой причиной НСТ (31,6% всех случаев) тугоухости у обследованных пациентов, что соответствует данным в других европейских странах.

ДНК-диагностика мутации в гене Cx26 позволила выделить две группы пациентов с разными генотипами. Группа с установленной наследственной формой тугоухости включала пациентов с измененным генотипом, гомо- и гетерозигот по делеции 35delG в Cx26 (генотипы – 35delG/35delG и WT/35delG). Оставшиеся пациенты вошли в группу с негативным генотипом по делеции, или WT/WT, в которой мутация 35delG в Cx26 не обнаружена. В дальнейшем группы анализировались нами по общей схеме.

Генетическая структура семей в зависимости от мутации 35delG, представлена в таблице № 3, и отличается преобладанием делеции 35delG в семьях с отягощенным анамнезом из панмиксных семей – 46,1% (n=12) и в инбридинговой среде, невзирая на отсутствие отягощенного анамнеза – 51,6% (n=16).

При этом делеция 35delG в семьях с неотягощенным анамнезом из панмиксной среды составила всего 15% (n=9). Распределение по наличию делеции в одной или двух аллелях показало преобладание гомозигот в семьях с отягощенным анамнезом – 31%, что связано, скорее, с наследованием, а в семьях с неотягощенным анамнезом делеция представлена в большинстве в гетерозиготном состоянии в сравнении с группой гомозигот – 10% против 5% в панмиксной среде и 32,3% против 19,3% в инбридинговой среде.

Таблица № 3.

Распределение мутации 35delG в гене Cx26 в зависимости от типов семей

Группа	Отягощенный анамнез, I А тип		Неотягощенный анамнез				Всего	
			I Б тип		II тип			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
35delG /35delG	8	30,8	3	5,0	6	19,4	17	14,5
WT/35delG	4	15,4	6	10,0	10	32,3	20	17,1
WT/WT	14	53,8	51	85,0	15	48,4	80	68,4
Всего	26	22,2	60	51,3	31	26,5	117	100,0

Мутация 35delG не обнаружена только у 14 (53,0%) детей из семей с отягощенным анамнезом, 15 детей (48,4%) инбридинговых семей и 51 (85,0%) ребенка семей с неотягощенным анамнезом из панмиксной среды, что в целом составило 68,4%. Обратим внимание, что отсутствие данной мутации не исключает возможность наследственной тугоухости, поскольку в этих семьях поиск других мутаций в Cx26 и других генах не проводился.

В обследованной нами группе детей с несиндромальной тугоухостью неясная этиология фиксировалась у 62 лиц. Эти данные превосходят цифры, известные по источникам литературы. Для нарушений слуха неясной этиологии

зарубежные авторы отмечали нарушения в гене Sx26 в 10–37% случаев (Finsterer J. 2005).

Высокий процент мутации 35delG, выявленный у детей с неотягощенным семейным анамнезом, представляется дополнительным аргументом в пользу необходимости ДНК-диагностики у детей, имеющих слышащих родителей.

Больше всего высокий процент встречаемости данной мутации отмечен при отягощенном семейном анамнезе – 12 (46,1%) больных, при этом гомозиготы доминируют над группой гетерозигот почти в 2 раза (31% против 15%). Такое разделение скорее связано с тем, что наличие отягощенного анамнеза загадывает наличие измененного генотипа у родителей, вследствие чего ребенок наследует от обоих родителей рецессивный признак, получая пару патологического аллеля.

При неотягощенном семейном анамнезе частота мутации составила 25 (27,4%) больных. Только гомозиготы по делеции составили 9 (9,9%) больных, а гетерозиготы – 16 (17,6%) больных. В кругу детей в группе с инбридингом мутация 35delG в гомозиготном состоянии обнаружена у 6 (19,4%) детей, а в гетерозиготном состоянии у 10 (32,3%) детей.

Из чего следует, что встречаемость мутации у пациентов в этой подгруппе составила 16 (51,6%) детей. Эти данные указывают на то, что в изученной выборке семей с неотягощенным анамнезом инбридинг является ведущим фактором мутации 35delG, является основным показателем увеличения делеции в группе с неотягощенным анамнезом, что представляется показанием проведения генетического анализа в семьях с инбридингом.

Помимо 35delG, у 25 больных НСТ проведено также ПЦР исследование 4 наиболее частых мутаций в гене GJB2, кодирующем синтез белка коннексин 26; 235delC, 3202+1G>A (IVS1+1G>A), 313_326del14 и 358 360delGAG (p.Glu120del). В результате анализа у одного больного обнаружена мутация 3202+1G>A (IVS1+1G>A) в гомозиготном состоянии.

Таким образом, ННСТ является генетически детерминированным заболеванием с мультифакториальной наследственной передачей, а эффект наличия инбридинга не повышает частоту рецессивных генов, а лишь способствует более частой их гомозиготизации. Следовательно, проведенное нами исследование позволило выявить определенное влияние инбридинга на детерминацию ННСТ, на формирование наследственной тугоухости у ближайших родственников в двух популяциях (панмиксия, инбридинг).

Пятая глава – «Клинические аспекты реабилитационной и профилактической тактики несиндромальной нейросенсорной тугоухости. Алгоритм диагностики и прогнозирования несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей» отражает важные аспекты исследования.

При хроническом нарушении слуховой функции целью проводимого лечения является стабилизация сниженной слуховой функции. Кроме того, на первое место при хронической нейросенсорной тугоухости выходит социальная реабилитация больных. Очень важен индивидуальный подход в лечении нейросенсорной тугоухости (учитывается состояние психики, возраст и наличие сопутствующих заболеваний и т.д.).

Лечение нейросенсорной тугоухости на современном этапе складывается из нескольких составляющих, которые мы условно подразделили на медикаментозные и немедикаментозные мероприятия. Нами было изучено применение препарата Инстенон, относящегося к группе препаратов, улучшающих метаболические процессы в нервных клетках. Инстенон применялся внутривенно (на физрастворе 100 мл + 1,0 инстенон) медленно капельным путем в стационарных условиях в течение 5 дней. Затем ступенчато переходили на таблетированные формы – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4 недель.

Под наблюдением находились 57 пациентов с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью (группа исследования) и 64 пациента из группы с экзогенными причинами нейросенсорной тугоухости (группа сравнения) в возрасте от 10 до 16 лет принимавшие Инстенон больные, оцененные по II и III степени.

Эффективность лечения оценивали на основании аудиометрического исследования и РЭГ. Субъективно отмечали улучшение слуха и разборчивости обращенной к ним речи 34 (53,1%) больных группы сравнения и 20 (35,0%) больных группы исследования. Сравнительная эффективность показала, что улучшение слуховой функции по данным тональной пороговой аудиометрии имело место у 28 (43,7%) детей группы сравнения с НСТ II и III степеней, достоверное улучшение слуховой функции отмечено на всех исследуемых частотах от 1,9 до 15,8 дБ. В группе исследования не отмечено достоверное улучшение.

При включении препарата инстенон в комплексную терапию пациентов, страдающих НСТ IV степени и глухотой, заметного улучшения клинических показателей не выявлено, положительная динамика отмечена по данным сурдопедагогического обследования у 86% (n=55) детей группы сравнения и 84% (n=48) детей группы исследования, достоверное улучшение восприятия звуков, понимание речи, улучшение адаптивных способностей обследуемых.

Таким образом, полученные результаты подтверждают данные литературы о неэффективности лекарственной стандартной терапии при ННСТ, однако такая терапия напрямую влияет на улучшенное восприятие центральных отделов нервной системы, что положительно влияет на период реабилитации детей с патологией слуха.

Немедикаментозное лечение должно быть направлено на реабилитацию слуховой функции. Реабилитация слуховой функции при нейросенсорной тугоухости направлена на восстановление социальной активности и качества жизни больного, заключается в проведении слухопротезирования или кохлеарной имплантации, а также обязательных сурдопедагогических мероприятий.

Была проведена электроакустическая коррекция слуха у 117 пациентов, 73,5% (n=86) – цифровыми аппаратами, остальные – аналоговыми. У 23% (n=27, 54 уха) больных проведено бинауральное слухопротезирование. По результатам исследования у больных, ранее не носивших слуховой аппарат, уже через месяц улучшилось восприятие звуков, настроение, мотивация к занятиям с сурдопедагогом, желание к новым познаниям – улучшилась социальная адаптация. Такие изменения маловыражены в группе детей при ношении аналоговых слуховых аппаратов, что связано с их низкими способностями для

коррекции нейросенсорной тугоухости. Оценка слухового восприятия и речевого развития производилась на основе наблюдений родителей и специалиста-сурдопедагога. Оценка сурдо педагогом состояния и развития слухового восприятия у детей производится на основании совместного ведения дневника наблюдений (родителей и сурдопедагога).

Хирургическое лечение нейросенсорной тугоухости проводится при НСТ IV степени, единственным хирургическим методом лечения на сегодняшний момент является кохлеарная имплантация. В наших исследованиях 17 детей с ННСТ в возрасте до 5 лет, с НСТ III–IV степеней, моноуральным слухопроtezированием вошли в государственную программу проведения кохлеарной имплантации. Опыт ношения слуховых аппаратов у них составил от 3 до 9 месяцев, занятия с сурдопедагогом в среднем 4 месяца. При этом отмечен ответ на звуковые раздражители: звонок в дверь, громкие хлопки, отклик на имя при высоких тонах; появление всех гласных звуков, положительная реакция в виде условного рефлекса на определенный звуковой раздражитель уже в первые три месяца реабилитации.

Первичная профилактика нарушения слуха предупреждает само возникновение болезни. Сюда относятся медико-генетическое консультирование семьи с отягощенным анамнезом, проведение молекулярной диагностики и консультации генетики на определение вероятности рождения потомства с патологией слуха. При обнаружении мутаций в гене Sx26 всем членам семьи детородного возраста рекомендуется тестирование гена. На учет ставятся лица – носители патологических мутаций.

Вторичная профилактика нарушений слуха позволяет диагностировать болезнь на ранних стадиях и провести своевременное лечение. Такая профилактика включает раннее выявление у детей патологии органа слуха. Сюда относится скрининг новорожденных на наличие патологии слуха. Внедрение универсального аудиологического скрининга, основанного на регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ), коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) или стационарных слуховых вызванных потенциалов ствола мозга (СВП) всем новорожденным во всех родильных домах и родильных отделениях обеспечит выявление детей с патологией слуха, что даст возможность начать своевременное лечение и раннюю реабилитацию с возможно нормальным появлением речи у детей с патологией слуха. Тяжелая степень ННСТ является прямым показанием для ДНК-диагностики мутаций в гене Sx26. Родителям детей с НСТ средней и легкой степеней также оправдано предлагать ДНК-диагностику. Третичная профилактика нарушений слуха у детей и взрослых ориентирована на предотвращение ухудшения или осложнения заболевания.

Таким образом, нарушения слуха в виде ННСТ, связанные с изменениями в гене Sx26 требуют проведения скорейших комплексных медикореабилитационных мероприятий, включающих применение препарата инстенон при НСТ для профилактики прогрессирования тугоухости и улучшения восприятия корковых структур центра слуха; а также скорейшего проведения слухопротезирования и по показаниям операции кохлеарной имплантации как единственно

возможного метода коррекции слуха и активное проведение сурдopedagogических мероприятий. На основании исследований, проведенных нами, а также данных зарубежных исследований, мы разработали алгоритмы и схему первичного обследования пациента с нарушением слуха для выявления наследственных форм нейро сенсорной тугоухости. Основными целями этой схемы являются выявление наиболее существенных данных, необходимых для выяснения наследственной этиологии, показ последовательности действий при медико-генетическом консультировании. При установлении несиндромальной тугоухости можно сразу направить пациента на ДНК-диагностику гена Sx26. Одновременно с этим более детально выяснить анамнез заболевания, семейный анамнез, характер нарушения слуха, установить возраст начала тугоухости.

Следует помнить, что опрос требует определенного времени, и чем меньше оно затрачивается, тем больше риск получения неполной или недостоверной информации. Усилить контроль в инбридинговой среде на предмет развития ранних форм тяжелых нарушений слуха с обязательным проведением аудио- и ДНК-скрининга без учета отягощенности анамнеза. При неясной этиологии тугоухости генетическое тестирование строго обязательно. Исходя из сказанного выше можно сделать вывод, что ННСТ является генетически детерминированным заболеванием, а эффект наличия инбридинга не повышает частоту рецессивных генов, а лишь способствует более частой их гомозиготизации.

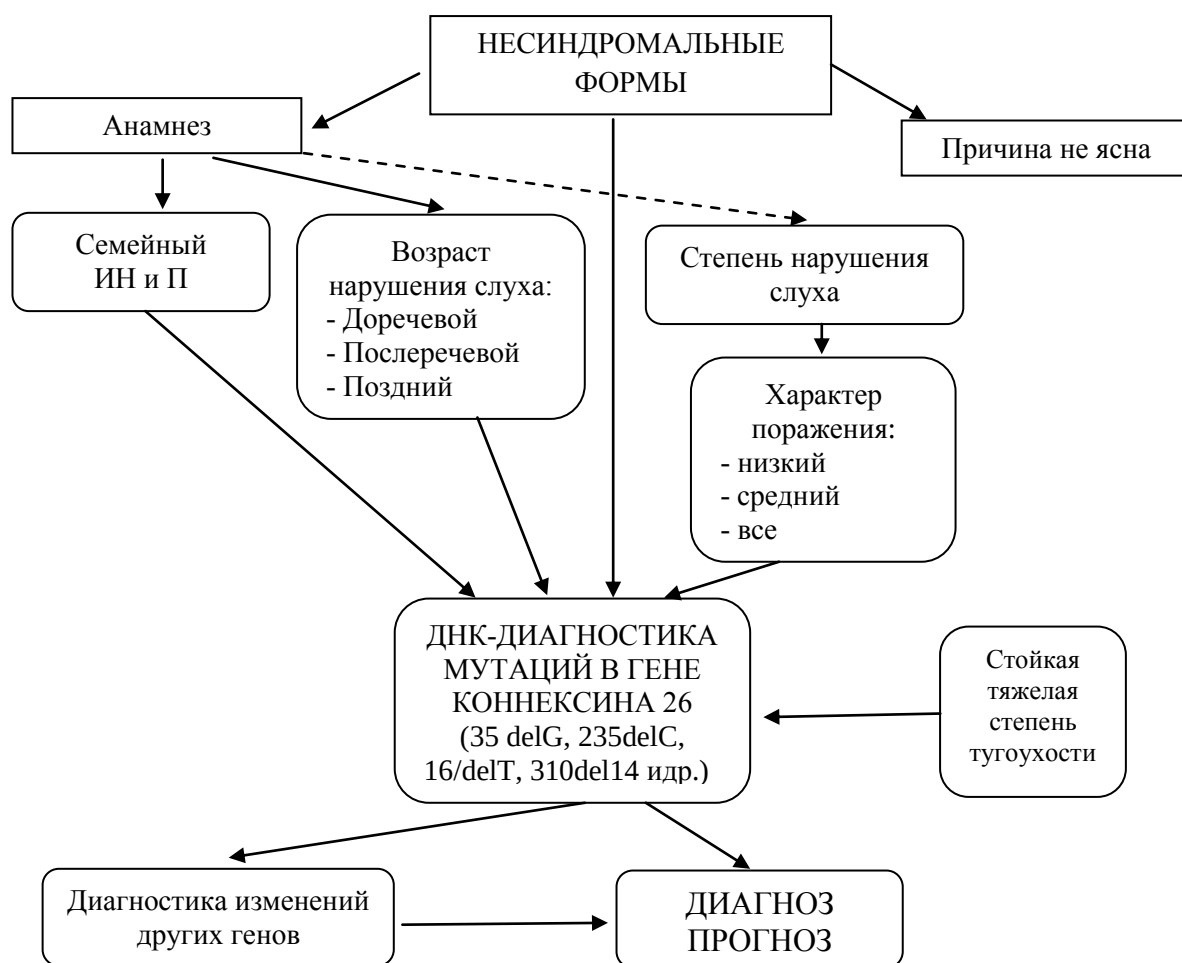


Рис. 7. Алгоритм первичного обследования пациента с нарушением слуха

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить определенное влияние инбридинга на детерминацию ННСТ, на формирование наследственной тугоухости у ближайших родственников в двух популяциях (панмиксия, инбридинг). При прогнозировании семьи в отношении риска появления нарушения слуха у ребенка возможно применение специального алгоритма. Он также доступен любому врачу и предназначен для первичной оценки наличия в семье наследственных и приобретенных факторов риска.

Этапом медико-генетического консультирования является прогнозирование вероятности болезни у родственников пробанда. Из числа семей со слышащими родителями, носителями рецессивных мутаций по законам Менделя 25% имеют риск рождения глухого ребенка, а в 50% случаев – способны передать одну мутацию здоровому потомству. У родителей с нарушением слуха также могут родиться здоровые дети. Что касается генотипа, то 25% потомков этих родителей будут иметь один нормальный и один мутантный аллель в каждом из этих генов, а 50% детей могут иметь только один мутантный аллель одного из генов. Они также должны входить в группу риска по наследственной ННСТ.

ВЫВОДЫ

1. Сравнение частоты врожденных нарушений слуха у детей выявило значительное преобладание несиндромальной формы тугоухости (соответственно 31,6%), что требовало формирования групп риска на основе скрининговых программ среди населения и является первым этапом эффективной профилактики новых случаев врожденной тугоухости.

2. Данные генотипирования на наличие мутации 35delG у детей с ННСТ показали, что 35 delG является наиболее частой причиной развития патологии слуха (31,6%), при этом отмечено превалирование гомозигот по этой мутации (17,1%). Частота мутации 35delG в среде инбридинга составила 51,6% против 15% соответствующей мутации в панмиксной среде, определив инбридинг ведущим фактором мутации в выборке семей с неотягощенным анамнезом.

3. При изучении причин несиндромальной формы тугоухости было установлено у 13,1% пациентов, а с применением ДНК-диагностики увеличилось до 61% всех случаев тугоухости/глухоты в обследованном контингенте и что обосновывает важную роль этого метода исследования.

4. Клинико-аудиологическая характеристика нейросенсорной тугоухости у детей с ННСТ характеризовалась превалированием тяжелых нарушений слуха (IV степень выявлялась у 35,4% и глухота – 17,1% случаев).

5. Необходимо проведение учета факторов риска перинатального периода и носительство мутации в гене Sx26 в алгоритме ранней диагностики нарушений слуха у детей, а так же влияние инбридинга на развитие ННСТ.

6. ННСТ с подтвержденной генетически мутацией 35delG явилась показанием к необходимости эффективного слухопротезирования и кохлеарной имплантации с реабилитацией восприятия и дифференцировки слуха на 100% с КИ и на 86,4% – у больных при слухопротезировании уже через год.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.17.01 at the TASHKENT MEDICAL
ACADEMY on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of
DOCTOR of SCIENCES**

SAMARKAND MEDICAL INSTITUTE

KHUSHVAKOVA NILUFAR JURAKULOVNA

**CLINICAL AND MOLECULAR – GENETIC FEATURES OF NON-
SYNDROMIC NEUROSENSORY HEARING LOSS IN CHILDREN**

**14.00.04 – Otorhinolaryngology
(Medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2016

The theme of the doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number 30.09.2014/Б2014.5.Tib349

The doctoral dissertation has been prepared in Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the information and educational portal “ZiyoNet” to address (www.ziynet.uz).

**Scientific
consultant:**

Khakimov Abdumalik Makhmudovich
doctor of medical sciences, professor

**Official
opponents:**

Byung Yoon Choi,
doctor of medical sciences, professor

Косяков Сергей Яковлевич
d.m.s., professor (Россия).

Matkuliev Haitboy Matkulievich
doctor of medical sciences, professor

**Leading
organisation:**

Medical University of Vienna
(Austria)

The defence will take place on , at at a meeting of the Scientific Council number 16.07.2013.Tib.17.01 at Tashkent Medical Academy (to address: 100109, Uzbekistan, Tashkent. Farobi – 2. Phone/fax: (+99871) 159-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation was registered in Information-resource centre at Tashkent Medical Academy (№..., it is possible to review it in IRC) (to address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, st. Farobi – 2, Phone/fax: (+99871) 159-78-25).

The abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2016 year
(mailing report №_____ on _____ 2016 year)

Sh.I. Karimov

Chairman of the Scientific Council for the conferring of
the degree of Doctor of Sciences,
Honorary worker of Sciences of the Republic of
Uzbekistan, MD, Professor, Academician

R.D. Sunnatov

Scientific Secretary of the Scientific Council for the conferring of
the degree of Doctor of Sciences, M.D., Dosent

Kh.E. Shaykhova

Chairman of scientific seminar of the Scientific Council
for the conferring of the degree of Doctor of Sciences, M.D., Professor

INTRODUCTION (abstract doctoral thesis)

Actuality and relevance the subject of dissertation. The urgency and relevance of the dissertation topic. According to the World Health Organization, 7% of the population suffers from violation of auditory function. Congenital hearing loss - one of the most common human infections detected on average at 1: 1000 new borns.

It is believed that 22 to 50% of cases of congenital hearing loss that develops in early childhood due to genetic causes. However, about 75% of them manifested nonsyndromic hearing impairment. If a hereditary predisposition probability of disease sensorineural hearing loss increases by 15-20 times. The frequency of the auditory organ lesions associated with embryological, genetic or congenital causes, of 7-10% of the total number of newborns.

After gaining independence in our country in the process of transformation of the health system, maternal and child health is given more attention. As a result of implemented policy measures over the years of independence achieved significant progress in the provision of quality health services to the population. Some positive results have been achieved in the field of promoting human health, early detection and effective treatment, along with other diseases and ailments such as ENT diseases, including non-syndromic sensorineural hearing loss (NNSHL) in children. Progress has been made in the diagnosis, improved treatment methods, developed rehabilitation programs and rehabilitation of children in this category.

Importantly, congenital sensorineural hearing loss (NSHL) is not only medical but also social problem worldwide. One of the most topical issues of the modern otorhinolaryngology is to improve methods for early diagnosis and prognosis of sensorineural hearing loss in children. Early diagnosis of the causes of hearing loss, the identification of the genetic situation, the forecast for the birth of a healthy baby and tactics of such families is an important aspect of a healthy generation, not only for the family alone, but also for the whole state.

This dissertation research to a certain extent is the implementation of the tasks emanating from the relevant documents adopted by the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan "On the state program" Year of harmoniously developed generation "of January 27, 2010 № 1271" On State program of early detection of congenital and hereditary diseases to prevent Birthday disabled since childhood for the period of 2013-2017 years "on March 12, 2013 № 1235" on state program "Year of a healthy child" on February 19, 2014 № 2133 "on state program" Year of a healthy mother and child "on February 9, 2016 number 2487.

Compliance research priority areas of science and technology of the Republic. This study was performed according to the priority directions of development of science and technology of the Republic VI. "Medicine and Pharmacology" and applied projects PPI-10 «Protection of the health of the population through the development of new technologies and methods of diagnostics, treatment, disease prevention».

Review of foreign scientific research on the topic of the thesis. Research work aimed at environmental, clinical, immunological, hereditary threat factors of development of sensorineural hearing loss, the mechanisms of the pathogenetic development of the disease, as well as diagnosis, treatment and prevention of this disease, conducted in leading research centers and higher educational institutions of the world, such as Seoul National University and College of Medicine (Korea), University of Cambridge (England), University of Melbourne (Australia), Erasmus MC-Sophia Children's Hospital (Rotterdam, Netherlands), St. Francis Hospital and Medical Center (Hartford, United States), Russian scientific Research Institute of ear, nose and throat and speech (Russia), Tashkent medical Academy and Scientific research Institute of Pediatrics (Uzbekistan).

In the course of diagnosis and treatment of non-syndromic sensorineural hearing loss, as well as the study of the research in the world on this issue, the following scientific results were obtained: identified several genes responsible for the development of congenital ear abnormalities (Seoul National University, College of Medicine, South Korea); grounded universal screening of newborns have shown that it increases to the age of 9 years, and the level of hearing impairment was higher in half in young children (University of Cambridge, England); identified indicators of hearing loss among toddlers who totaled 0.64 in 1000, the children of kindergartens - 1.54, and among school children aged 7-14 years - 2,75 (Erasmus MC-Sophia children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands).

Currently, on a global scale for the diagnosis, treatment, prevention of this disease effectively conduct research on a number of priority areas, including the developed diagnostic methods to identify genetic factors that provoke the appearance of sensorineural hearing loss in children; determination in the diagnosis of genetic markers A1555G mitochondrial gene 12S p-RNA; select the appropriate input in the treatment of disease and excellence in a more systematic respect; study of candidate genes in the occurrence of NSHL as well as integrated approaches in the diagnosis and treatment; effectiveness of hearing aids in the treatment of this pathology.

The degree of knowledge of the problem. According Green E. (2003) non-syndromic form of neurosensory deafness considered isolated pathology which genetically transmitted, characterized in that syndromal forms (Usher syndrome, Alport's syndrome, etc.). Ben Said M. (2006) points to an important role of genetic factors in the formation of sensorineural hearing loss. Kosjakov SY (2012) pointed out that the progress in this direction is determined timely diagnosis, which, in turn, will determine the tactics of such patients.

According to the research of several authors (KA Khodjaeva, 2005; Khakimov AM, Shomahmadov U.Sh., Ismatov HH, 2005), in some regions of Uzbekistan, the occurrence of inbred marriages among Uzbek people is 9,7 to 13.2%. This is especially important for our country, where by virtue of national customs and traditions, social and economic reasons, as well as geographical conditions, inbred marriages among indigenous people are quite frequent.

Special studies examining candidate genes occurrence NSHL in Russia (Markov, TG 2005), in patients with clinically diagnosed syndrome Treacher Collins-Franceschetti was held search for mutations in the gene TCOF1, identified previously

described mutation in the heterozygous state in 23 exon (3635C> G), and justified his role in the development of this disease. Currently accumulate information about the important role of genetic factors shaping the NST, since the study of the genetic aspects of this question makes it possible to detect hearing loss to functional disorders of the auditory organ.

Until now, one of the main causes of NSHL in the country is a marriage of blood relatives (inbreeding), which creates an additional need for study of the influence of genetic factors on the development of hearing loss.

Contact dissertation topics with research work of higher educational institution where the thesis is made. The dissertation research is carried out in accordance with the plan of research works of the Samarkand Medical Institute under the theme: "The search for new ways to improve the efficiency of diagnosis, treatment and rehabilitation of rational ways to prevent ear diseases". Work performed under the financial grant from the Ministry of Health of Uzbekistan scientific and applied projects AËSS-3 "Development of test systems for the early detection of hereditary non-syndromic sensorineural hearing impairment in children in 2009-2013").

By a research aim is ground of connection with the mutation of gene of Cx26 with heredity of nonsyndromal forms of neurosensory hearing loss for children and to ground his advantage for treatment optimization and prognostication of this disease

Research objectives:

analyze the incidence and causes of NNSHL in children with sensorineural hearing loss;

to study the frequency and nature of mutations in connexin 26 and the effect of inbreeding on the development NNSHL;

explore the clinical features of sensorineural hearing loss in children with NNSHL;

identify the features of audiological characteristics sensorineural hearing loss in children with NNSHL;

develop an algorithm of examination and forecasting non-syndromic hearing loss based on the results of audiologic and molecular-genetic testing of children with NNSHL;

develop evidence to genetic research and identify risk groups of children with NNSHL.

The object of the study are surveyed 504 children from boarding school for the hearing impaired and deaf children, 117 children hospitalized patients with NNSHL ENT department OMDMTS Samarkand region and 100 healthy individuals (including 26 parents and 84 children).

Subject of research - the sick children with a diagnosis of non-syndromic sensorineural hearing loss with hearing impairment.

Research methods. A clinical trial of children with NSHL, questionnaires, medical and genetic study of children with NSHL, audiologic study of children with

NSHL (audiometry, ABR, UAE), molecular genetic testing of children with NNSHL (PCR, sequencing), statistical studies.

The scientific novelty of the research is as follows:

studied the incidence of non-syndromal hearing loss in children; It identified the most significant risk factors that contribute to the formation of hearing impairment in children;

scientifically substantiated results of clinical and audiological research in children with NSNHL and their 35delG frequency mutations with the light of the disease and the age period, the severity and the establishment of genotypes;

justified 35delG frequency mutations in the environment of inbreeding was against the corresponding mutations in panmiks environment, identifying mutations inbreeding leading factor in the selection of families without anamnestic record;

It describes a variety of clinical entities and analyze genetic heterogeneity for early diagnosis and choice of treatment strategy in patients with non-syndromic children with sensorineural hearing loss.

Practical results of the study are as follows:

developed a treatment program for early diagnosis and choice of treatment strategy in patients with non-syndromic children with sensorineural hearing loss;

determined at a hearing parents carrying the recessive gene Cx26 are 25% of children born with NSNHL and 50% of healthy children are carriers of the mutant allele of the gene;

system for the creation of a regional register of patients with hereditary hearing impairment, which will be monitored already registered families with hereditary hearing loss, as well as prevention and rehabilitation measures;

the necessity of interaction between audiologists and medical genetics in the diagnosis and prognosis of hereditary hearing impairment;

indications for referral to medical and genetic counseling are highlighted at risk for hereditary hearing loss according to the results of their own research and the work of other authors.

The reliability of the results of the study explained by objective clinical, audiological, molecular genetic analysis and statistical methods, as well as sufficient number of patients.

The scientific and practical significance of the study results.

From a scientific point of view proved the theoretical significance of the study results, conclusions and recommendations make a significant contribution to the study of the clinical and genetic characteristics of the NSHL, allowing to diagnose NNSHL in the early stages of the disease, to coordinate in order to implement forecasting heredity of this disease, which will reduce their frequency and disability. We calculated the prognostic criteria for diagnosing major theoretical results scientifically based research and development of new effective methods of diagnosis and treatment.

The practical significance of the study is to improve the diagnosis and treatment of children with hereditary NNSHL, which will choose the best method of treatment. Molecular diagnosis is very important for clinical diagnostics, the choice of the

method of rehabilitation. Children with NNSHL with mutations in the Cx26 gene differ in the normal function of the brain and the development of an excellent speech in the use of a cochlear implant. NNSHL with confirmed genetic mutation 35delG was an indication for effective hearing care and the rehabilitation of cochlear implantation and differentiation of perception of hearing to 100% of the CI and 86.4% in patients with hearing aids a year.

Implementation of the research results. Algorithm for the diagnosis and treatment strategies will save time and receive a doctor's advice, as well as to effectively evaluate the dynamics of clinical parameters. The results of the research implemented in public health practice, including in the educational process of the Department of Otorhinolaryngology summit, as well as at the offices of ENT Clinic summit, the Samarkand regional diversified medical center, regional children's multidisciplinary center of Samarkand region (certificate of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from April 13, 2016 № 8-H-3/54). The economic effect is to reduce the length of hospital stay, reduce the cost of medicines, payment of pensions for the disabled, reducing the period of rehabilitation of each child. The increase in state funding for the purchase of cochlear implantation due to the economic cost-effectiveness of clinical trials, which is proven to be significantly lower lifetime costs of the following company for the maintenance of people with hearing disabilities.

Testing results of the study. The findings are set out in the form of lectures and were tested at 8 international conferences, including the 20-th IFOS World Congress Innovation and Integration in ORL-HNS (Korea, 2013); XVII Congress of otolaryngologists Russia (Russia, 2012); International scientific-practical conference "New technologies in otorhinolaryngology» (Russia, 2014); Scientific-practical conference "Actual problems of otorhinolaryngology" (Tajikistan, 2012); the first meeting of the European Working Group on hereditary hearing loss (Czech Republic, 2010); IV International Congress on «Contemporary Challenges of Otorhinolaryngology» (Kazakhstan, 2014) and 8 of the republican scientific-practical conferences, including the III Congress of otolaryngologists of Uzbekistan (Tashkent, 2010, 2015); Scientific-practical conference for young scientists and otolaryngologists (Samarkand, 2008, 2010, 2014); as well as a scientific seminar at 16.07.2013.Tib.17.01 (Tashkent, 2016) Scientific Council

.Publication of the results. On the topic of the dissertation published a total of 40 scientific works, including 16 national and 6 international journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of basic scientific results of doctoral theses.

The structure and scope of the thesis. Structure of the thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of references, applications. The volume of the thesis is 181 pages of text.

THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTTATION

In the introduction of the urgency and relevance of the theme of the dissertation, defined purpose and objectives, as well as object and subject of study are the relations of research priority areas of science and the Republic of Uzbekistan technology, and disclosed scientific novelty, given the practical results of the study proved the accuracy of the results, indicated their theoretical and practical significance, the act of implementing the results in practice, the degree of announcements, information on published works and thesis structure.

In the first chapter, entitled "**Epidemiology, etiological structure, the role of hereditary factors, modern approaches, audiological research in the selection of patients for cochlear implantation,**" reflected the literature review, which consists of five sub-chapters, which provide information about the current state of the problem of NSHL, including a description of the etiology , pathogenesis, treatment, and complications, importance in NNSHL practice, as well as the terminology and classification of the disease. Shown is controversial and unresolved issues that require further development.

In the second chapter, entitled "**Materials and Methods. Methods of audiological research. Molecular genetic testing**", the general characteristic of clinical material, methods of audiological and medical and genetic research.

The data of the study 504 children aged from 3 months to 18 years, of which 105 - examined from boarding school № 61 for deaf children, 285 - from the school for the hearing impaired and deaf children, 117 - ill children hospitalized in NNSHL OMDMTS Samarkand branch region during 2010-2013. Also conducted a survey of parents of children diagnosed with non-syndromic sensorineural hearing loss (NNSHL).

Among the surveyed children with neurosensory hearing impairment 292 (57.9%) boys and 212 (42.1%) girls, is it found a clear predominance of males ($P < 0.001$).

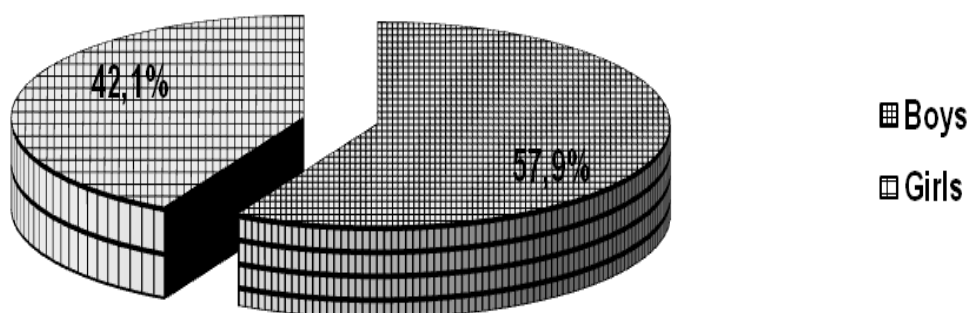


Fig. 1. Distribution of the surveyed children with SNHL by sex

The distribution of children by age revealed a clear predominance of children in the older age groups from 5 to 16 years, representing in each group about 20%, is primarily due to the late diagnosis of sensorineural hearing loss, since the narrow spread of objective methods of diagnosis of hearing pathologies in the country and the complexity of the diagnosis in groups of children up to 7 years.

Thus a slight increase in the age groups of 1-3 years (8.1%) and 3.5 years (11.7%) suggests that in recent years there has been progress in the early diagnosis of hearing pathologies.

As a result, the initial evaluation identified 200 (39.7%) of deaf children, 213 (42.3%) - with a hearing loss of IV degree, and the remaining 91 (18.1%) - with a hearing loss of III degree.

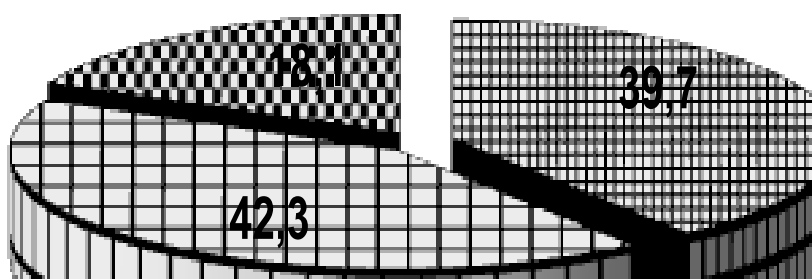


Fig. 2. Distribution of the children surveyed in the degree of severity of the SNHL

After the anamnesis and clinical examination of the patients analyzed the causes of NNSHL.

The etiologic factor is the cause of hearing loss, in the collection of history in the survey 504 children, including: 15 (2,9%) children - congenital malformations, 47 (9,3%) - with abnormalities during pregnancy and childbirth, 45 (8,9%) - with severe infections, heredity is set to 73 (14,5%) cases. The combination of hereditary factors and acquired factors occurred in 25 (4,9%) children.

Cause of the disease is not clear in 82 (16.3%) children. In the subgroup of factors related to the pathology of pregnancy and childbirth, prematurity prevailed 17 (3.4%) children, low body weight - 37 (7.3%) and hypoxia at birth - 5 (1.0%). Congenital infection was 22 (4.4%) cases, hemolytic disease - 22 (4.3%) cases.

For all patients (n=206) conducted medical and genetic counseling. The studies revealed that the whole of inbred marriages born 106 probands. The analysis of the primary material in the examination were 117 patients from 95 families, included in the group with suspected hereditary NNSHL, which was a study group. The distribution of patients in the group that category (n = 117) showed the prevalence of patients in the middle age group of 3 to 14 years, with the largest number in the group of 3-5 years.

For the group of patients with suspected hereditary NNSHL evaluated auditory function on the basis of the results of the following surveys: tone threshold

audiometry (TPA); tympanometry, acoustic reflex (AR); registration of two classes of otoacoustic emissions: transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) emissions and at a frequency distortion product (PIOAE); recording the electrical activity of brainstem auditory evoked potentials (ABR). The degree of hearing loss in patients was determined according to the classification adopted in audiology.

With all hearing-impaired children older than 7 years held tonal threshold audiometry in sound-proofed room. Tonal threshold audiometry was carried out using standard audiometric procedures using audiometer MA-31 (Germany).

impedance audiometry method used to objectively assess the functional state of sound-conducting and sound-auditory system to eliminate the conductive component of hearing loss.

Register two classes of otoacoustic emissions: transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) emissions and at a frequency distortion product (PIOAE) held on Neuro-Audio (computer system) device (Neurosoft, Ivanovo, Russia).

Register brainstem auditory evoked potentials (ABR) was performed in a quiet environment, shielded from electrical interference with the use of neuro-audio system (computer system) (Neurosoft, Ivanovo, Russia). When using dual channel ABR registration system for registering SVP.

Medical and genetic counseling. Poll and survey of parents conducted in the form of screening to exclude syndromic pathology. The screening tasks carried out by us, was to determine the prevalence of genetic disorders in children with hereditary resistant children's hearing loss, evaluation of medical history of patients in the survey in order to identify the causes of this disease. At the initial stage of the application form (application number 1) was used for data collection.

Molecular genetic testing. Methods for sampling of material and DNA extraction. Taking blood was conducted with the consent of the child's parents, and in the preparation of an informed consent to "informed consent" for their signature. In most families, the blood was taken and the parents.

When screening study blood samples from the cubital vein was carried out using a disposable syringe. The material for DNA served as the venous blood from the cubital vein of 1 ml. The collected blood samples were transported to the laboratory of the Centre for Medical Genetics.

Isolation of DNA from whole blood to recruit Diatom™ DNA Prep 200 (OOO "Laboratory isogene", Moscow, Russia) reagents. In the presence of DNA lysis reagent is adsorbed on active NucleoS™ - sorbent. DNA is eluted from the sorbent EkstaGenom E™ or pure water is used directly for further analysis. Isolation of DNA was carried out by standard DNA extraction protocol using a set of DNA Prep 200 Diatom™ reagents.

Polymerase chain reaction (PCR) methods and the analysis of mutations in genes connexin 26. The first step in determining mutations in certain genes was amplified region of DNA using the polymerase chain reaction (PCR). Cx26 gene analysis (GJB2) was conducted under the supervision of Ph.D. Muhammedova RS on the basis of the molecular genetics laboratory "Human Genomics" Scientific Center of the institute of Genetics and EBR Sciences of Uzbekistan, Tashkent.

These genotyping for the presence of mutations in 35delG 117 children with nonsyndromic forms of NNSL and 100 healthy individuals (including 26 parents and 84 children).

The entitled "**The results of comprehensive audiological studies of children with non-syndromic sensorineural hearing loss. Analysis of the causes of sensorineural hearing loss survey of patients after DNA diagnostic for the mutation 35 delG**" the third chapter of the thesis presents the results of comprehensive audiological studies of children with non-syndromic sensorineural hearing loss. A total of 117 detailed audiologic examination of patients, 234 ears. The study of otoacoustic emissions. The study was conducted in patients with suspected NNSHL group (n=117, 234 of the ear).

During the PIOAE auditory function is not registered in 114 (97.4%) of children in both ears, 2 (1.7%) - auditory function is registered in both ears, 1 - test fails in one ear (0.8%). Quantitative comparison of the responses of two tests otoacoustic emissions on its two classes showed the same type of results. The study objective audiometry (ABR). All children were examined in stages, starting with the screening test (FSS), is then passed to register during step ABR stimulation time of 10 to 70 dB and a standard ABR-capacity - from 20 to 70 dB. ABR registration at the time of turn-based stimulation performed in 117 children (234 ears). The survey results are presented in table number 2. Pathological changes ABR is to reduce the amplitude of the III-V peak and lengthening of latent periods between them, compared with the norm.

Table 1

**ABR registration when stepping temporary stimulus in children
(N = 117, ears 234)**

peak V, дБ	Number of ears	%
50	18	8,5
60	12	5,1
70	62	26,5
80	64	27,3
≥90	48	20,5
not recorded	30	12,9

Based on the above data it can be concluded that the V wave recorded at the stimulation signal intensity level to 50-60 dB in 12.9% of cases (30 ears). In 53.4% of cases (128 ears), the fifth peak was recorded at the level of 70-80dB, 12.9% - the fifth peak did not give the analysis of the large number of artifacts or not recorded, and the results did not yield analysis (Table1). Analysis of the results shows that the registration of ABR, complemented by complex audiological research is clearly useful as an objective method for assessing auditory function in patients with severe hearing loss at an expanded clinical trial.

The results of the clinical and audiological parameters in patients with NNSHL children associated with mutations in the gene frequency change Cx 26 genotype in

the studied group of non-syndromic hearing impairment as a whole amounted to 31,6% (n=37), regardless of the severity of age identification and family history.

In the analysis of the genetic characteristics of a certain degree of hearing loss, regardless of family history data, we get the following picture. When deafness this mutation was detected in 35.1% (13 patients), with severe NSHL degrees III and IV 18 (48.6%) and 6 patients (16.2%), respectively. With an average degree of hearing loss (II degree) of cases with altered genotypes have been identified.

The main clinical characteristics of hearing loss is the severity of the hearing loss. All children with a mutation in 35delG had bilateral NBT with a predominance of severe hearing impairment, which amounted to 83,8% (n = 31). Bilateral deafness noted in 35,1% (n = 13), NSHL IV degree - 48,6% (n = 18), NBT III degree - 16,2% (n = 6). In the absence of bilateral deafness deletions, IV NNSHL NNSHL III degree and degree reached 8,7% (n=7), 28,7% (n=23) and 47,5% (n = 38), respectively. Deafness II degree were 10,2% (n=12) of patients with NSHL.

Case of changes in DNA among probands with mutations in 35delG with damage hearing II degree were observed. According to information received in almost all homozygous deletions had congenital deafness or pre-speech character. Age of the primary diagnosis of hearing loss in the majority of children with a mutation in the Cx26 gene 35delG accounted for age up to two years (87%).

Thus, hearing loss related to changes in the Cx26 gene, were found in the time interval from birth to 6 years. Almost every other couple had a risk for hereditary hearing loss associated with Cx26 gene. In accordance with the task of studying the common etiological pattern of hereditary NNSHL we compared the conclusion about the cause of hearing loss, made up of DNA diagnostics and conclusions based on the results of testing.

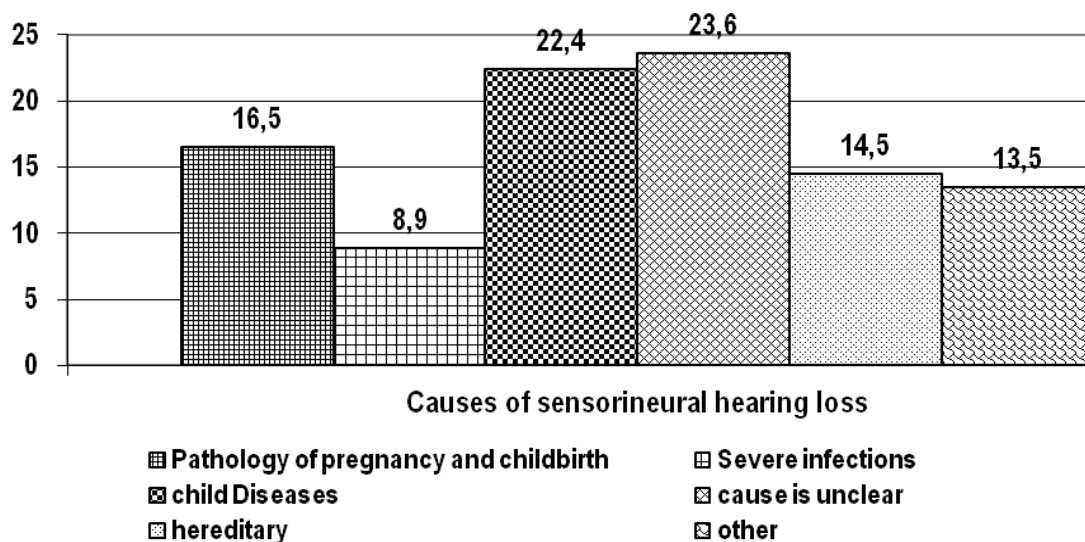


Fig. 4. The etiological structure of non-syndromic deafness and NSHL after the results of DNA diagnostics (n=117)

After the DNA diagnostics group of hereditary hearing loss among non-syndromic forms was 31,6% (n=37), and presumably heritable forms - 14.5%.

As a result of screening Cx26 gene mutation on 35delG almost half of the cases of hearing loss of unknown etiology, and more than half of the cases previously considered acquired, we were in a group of hereditary hearing impairment. Before testing subgroup of unknown etiology was 23.6%.

After testing, the size of this subgroup decreased to 13.4%. According to the data obtained before the DNA diagnostics subgroup severe infections averaged 8.9%. After DNA diagnostics given subgroup size decreased only by 1.3%. Although hearing loss in this case it can be also associated with long courses of ototoxic drugs and their susceptibility to attack. After DNA diagnostics subgroup pathology of pregnancy and childbirth has decreased from 16.5% to 12.8%. Without genetic hearing loss analysis in these cases could be considered as acquired, but in reality due to hereditary factors. Therefore, a history of postnatal previous infection prior to hearing loss, should not prevent the carrying out of molecular diagnostics. Thanks to DNA diagnostics, we confirmed that the actual hearing loss in these cases had hereditary. The study group non-syndromic hearing loss caused by deletion 35delG in the Cx26 gene, found that brief courses of antibiotics, flu, and other infectious disease of the child, premature birth up to 2,500 kg, heavy labor, hemolytic disease of the newborn, can mask the presence of hereditary hearing loss related to the studied gene mutation Cx26.

Thus, inherited forms of hearing loss associated with changes in the Cx26 gene, without a molecular diagnosis in 35% of cases the experts could be considered acquired (pathological pregnancy and childbirth, serious infections, diseases of the child in the first years of life), and 23.9% - etiology It was unclear.

In the fourth chapter, entitled **"The results of the clinical and genetics-cal counseling patients with NNSHL. The results of the statistical analysis of genetic association of genotypes on mutations of Cx26 gene 35 delG with NNSHL"** shows the conduct of clinical and genetic study 117 patients NNSHL probands. As a child taken proband Uzbek population aged 1 to 18 years, residing in the territory of the Samarkand region. Considered a family matter in which taking into account the diversity of inbred marriages. The studies revealed that the whole of inbred marriages born 31 (26.5%) probands. In a detailed study to identify the age of NNSHL earlier diagnosis had a group of children from marriages inbrednyh : at more than 70% of children NNSHL identified in the first year of life, while in panmiksnyh families NNSHL only half of the children identified up to a year . In the group aged older than 3 years, detection of sensorineural hearing loss in families with inbred and panmiksnyh marriage was almost the same.

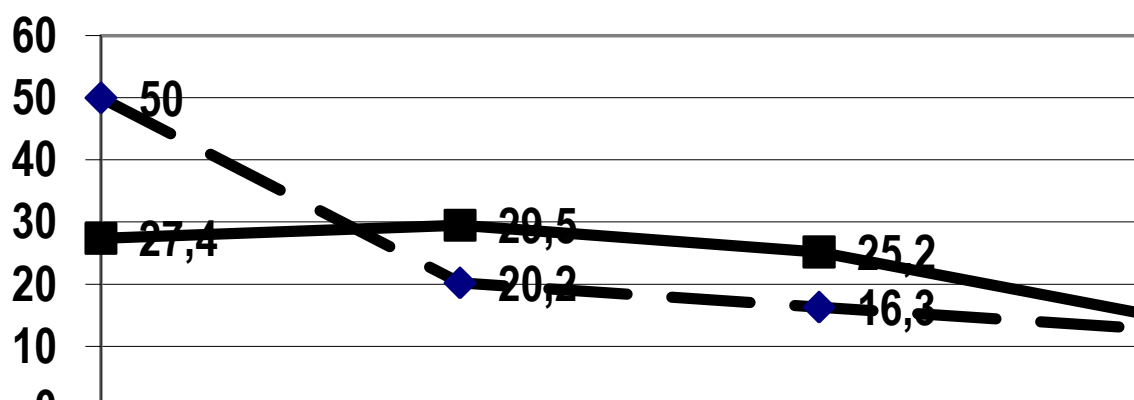


Fig. 5. Age detection of the disease in children with severe hearing impairment from families with inbred and panmixis marriage

During the analysis of the degree of severity of hearing loss in panmixisnyh inbrendnyh families and found that inbred families, the percentage of children with 3rd, 4th degrees of deafness and NNSHL was similar. In families with the same panmixia a large percentage of the children was with the 3rd and 4th degrees of hearing loss and a low percentage of the total deafness.

Table 2

Types of families		Family Characteristics	Types by history
I Type	A	Panmixsnaya family with a history of history, have relatives with hearing loss, n=26	Families with burdened anamnesis
	B	Panmixsnaya burdened with family history, hearing loss is the only case of a child in the family, n=60	Families with burdened anamnesis
II Type		Family with inbreeding, n=31	

Not burdened family history (I B and II types of families) had 91 (77.8%) children. Family history (I A family type) was 26 (22.2%) children. Parents with hearing impairment occurred in 8 (30.7%) cases in the I A type of families. Families I A type were 22.2%, families I type B - 51.3%, family, type II 26.6% of children. During the first phase of molecular genetic testing DNA was isolated from peripheral blood of hearing-impaired children. In the second stage genotyped following mutations: 35delG, 235delC, 3202 + 1G> A (IVS1 + 1G> A), 313_326del14 and 358_360delGAG (p.Glu120del). Genetic testing for mutation Cx26 gene 35delG conducted among 117 children with non-syndromic bilateral NST severe.

According to the results of DNA diagnostics gene Cx26 children with non-syndromic mutation NNSL on three groups of patients received 35delG contact (Figure 7.):

1. Group homozygotes 35delG mutation (genotype Δ/Δ): 20 (17.1%) patients.
2. Group heterozygous mutation 35delG (genotype Δ/N): 17 (14.5%) patients.
3. The group of patients with a negative for the deletion genotype (WT / WT genotype), comprised of 80 (68.4%) patients.

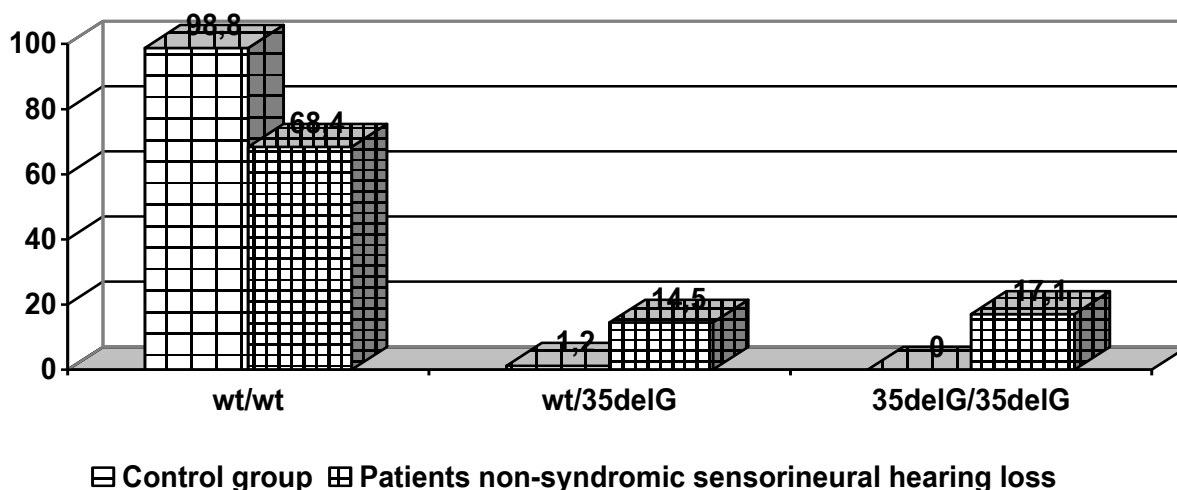


Fig. 6. The distribution of genotypes on mutations in the control 35delG group and in patients with NNSHL

Additionally performed molecular genetic testing 26 healthy adult parents of children with NNSHL group and control virtually zdravyyx 84 children and 26 healthy parents bolnyx respective group by age and ethnicity, do not have relatives with hearing disorders. An important criterion was to call family duplex NSHL severe and unknown etiology. Group of kids with different genotypes were analyzed according to the established pattern. In the control group 35delG mutation found only in the heterozygous state in the 1st adult (1.2% of cases), which corresponds to a gene in a population prevalence population several Asian countries.

These genotyping for the presence of mutations in 35delG 117 children with nonsyndromic forms NSHL showed that 20 (17.1%) patients are a homozygote for the mutation, 17 (14.5%) of children have only one mutant allele (heterozygotes), and 80 (68.4%) children a positive mutation is detected 35delG. Thus, it revealed that 35delG point deletion is the most common cause of NSHL (31.6% of all cases) deafness patients studied, which corresponds to the data in other European countries

DNA diagnosis of mutations in a gene Cx26 possible to identify two groups of patients with different genotypes. Group established a hereditary form of deafness included patients with modified genotype, homo- or heterozygous for deletions 35delG in Cx26 (genotypes - 35delG / 35delG and WT / 35delG). The remaining patients entered the negative group genotype by deletion or WT / WT, which is not detected 35delG mutation in Cx26. Subsequently, we analyzed a group according to the general scheme. Genetic structure of families depending on 35delG mutations presented in table number 4, and the prevalence of different 35delG deletions in families with a history of history panmiksnyh families - 46,1% (n = 12) and inbreeding in the environment, despite the absence of a history burdened - 51 6% (n = 16).

This deletion 35delG in families without a history of history of panmiksnoy environment was only 15% (n = 9). Distribution by the presence of a deletion in one or two alleles showed the predominance of homozygotes in families with a history of a history - 31%, which is due, rather, with the inheritance, and in families without a history of history deletion provided in majority in the heterozygous state in

comparison with a group of homozygotes - 10% to 5% in the medium panmiksnoy and 32.3% versus 19.3% in the medium inbreeding.

Table 3

Distribution 35delG mutations in the Cx26 gene, depending on the types of families

Groups	weighed down by history, I A type		burdened history				Total	
			I B type		II type			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
35delG /35delG	8	30,8	3	5,0	6	19,4	17	14,5
WT/35delG	4	15,4	6	10,0	10	32,3	20	17,1
WT/WT	14	53,8	51	85,0	15	48,4	80	68,4
Total	26	22,2	60	51,3	31	26,5	117	100,0

35delG mutation is not found only in 14 (53.0%) children from families with a history of history, 15 children (48.4%) of families and inbreeding 51 (85.0%) without a history of the child's family history of panmiksnoy environment, making a total of 68.4 %. Note that the absence of this mutation does not exclude the possibility of hereditary hearing loss, because the search for other mutations in other genes Cx26 and was not performed in these families.

As we studied a group of children with non-syndromic hearing loss of unknown etiology was recorded in 62 people. These figures exceed the figures known for literature sources. For hearing loss of unknown etiology foreign authors noted irregularities in Cx26 gene in 10-37% of cases [Finsterer J. 2005]. A high percentage of 35delG mutations detected in children without a history of family history, it is an additional argument in favor of the need for DNA diagnostics in children with hearing parents.

Most high percentage of occurrence of this mutation is marked with a family history - 12 (46.1%) patients, while homozygotes dominate the group of heterozygotes almost 2-fold (31% vs. 15%). This division probably due to the fact that the presence of aggravated history thinks of the presence of the altered genotype from their parents, so that the child inherits from both parents have a recessive trait, getting a pair of pathological allele.

If not burdened family history of the mutation rate was only 25 (27.4%) patients. Only homozygotes for the deletion were 9 (9.9%) patients and heterozygotes - 16 (17.6%) patients. In the circle of children in the group with inbreeding 35delG mutation in the homozygous state was detected in 6 (19.4%) children, and in the heterozygous state in 10 (32.3%) children. From which it follows that the incidence of mutations in patients in this subgroup was 16 (51.6%) children. These data indicate that in the sample of families without a history of a history of inbreeding is the

leading factor 35delG mutations, is the main indicator of the increase in the deletion of the group without a history of history, which seems an indication of genetic analysis in families with inbreeding.

35delG In addition, 25 patients also carried NNSL PCR study 4 the most frequent mutations in the GJB2 gene encoding connexin 26 protein synthesis: 235delC, 3202 + 1G> A (IVS1 + 1G> A), 313_326del14 and 358 360delGAG (p.Glu120del). An analysis of one patient revealed a mutation 3202 + 1G> A (IVS1 + 1G> A) in the homozygous state.

Thus, NNSHL is a genetically determined disease with multifactorial hereditary transmission and the effect of the presence of inbreeding does not increase the incidence of recessive genes, but only contributes to more frequent their homozygotization. Thus, our investigation revealed a certain influence on the determination of inbreeding NNSHL, the formation of hereditary deafness in the next of kin in the two populations (panmixia, inbreeding).

The fifth chapter, entitled "**Clinical aspects of rehabilitation and prevention tactics of non-syndromic sensorineural hearing loss. diagnosis and prediction algorithm non-syndromic sensorineural hearing loss in children**" reflects the important aspects of the study.

Chronic abuse of auditory function the aim of treatment is to stabilize the reduced auditory function. In addition, in the first place for chronic sensorineural hearing loss goes social rehabilitation of patients. Very important is the individual approach to the treatment of sensorineural hearing loss (taking into account the state of the psyche, age and the presence of concomitant diseases, etc.).

Treatment of sensorineural hearing loss at the present stage is made up of several components, which we subdivided into drug and non-drug measures. We use Instenon drug has been studied related to the group of medicines that improve the metabolic processes in the nerve cells. Instenon applied intravenously (in saline solution + 100 ml of 1.0 instenon) slowly droplets under steady state conditions for 5 days. Then stepwise switched to tablet form - 1 tablet 2 times a day for 4 weeks. The study included 57 patients with non-syndromic sensorineural hearing loss (study group) and 64 patients from the group with exogenous causes of sensorineural hearing loss (comparison group) aged 10 to 16 years who took Instenon, patients evaluated for grade II and III.

Treatment efficacy was evaluated on the basis of audiometric studies and REG. Subjectively marked improvement in hearing and intelligibility of speech addressed to them 34 (53.1%) patients with the comparison group and 20 (35.0%) patients in group study. Comparative effectiveness has shown that the improvement of auditory function according to the tonal threshold audiometry occurred in 28 (43.7%) children with NST comparison group II and III degrees, a significant improvement in auditory function observed in all the studied frequencies from 1,9 to 15,8 dB. In the study group did not showed a significant improvement.

When the instenon drug in the complex therapy of patients suffering from NNSL IV degree and deafness, marked improvement of clinical parameters have been

identified, the positive dynamics marked according to the survey in 86% (n = 55) of children in the comparison group and 84% (n = 48) of children in the study group, significant improvement in the perception of sound, a better understanding of speech, improving adaptive abilities surveyed.

Thus, these results confirm the literature data about the ineffectiveness of drug therapy in the standard NNSHL, but such therapy has a direct impact on improving the perception of the central parts of the nervous system, which has a positive effect on the period of rehabilitation of children with hearing disorders.

Drug-free treatment should be aimed at the rehabilitation of auditory function. Rehabilitation of hearing function in sensorineural hearing loss is aimed at restoring the social activity and quality of life of the patient, it is to hold hearing aid or cochlear implant, as well as mandatory measures of surdopedagogical rehabilitation.

Electroacoustic hearing correction was performed in 117 patients, 73.5% (n = 86) - the digital machines, the rest - analog. In 23% (n = 27, 54 ears) patients carried binaural hearing aid. According to a study in patients who had not previously worn a hearing aid, a month improved sound perception, mood, motivation for studies with surdopedagogues, the desire for new knowledge - improved social adaptation. Such changes in the group of children were expressed when wearing and analog hearing aids due to their low abilities to correct sensorineural hearing loss.

Assessment of auditory perception and speech development was made based on observations of parents and specialist surdopedagogues. Evaluation of the state and development of auditory perception in children carried out on the basis of a joint diary of observations (parents and surdopedagogues).

Surgical treatment of sensorineural hearing loss is carried out at NSHL IV degree, the only surgical treatment to date is cochlear implantation. In our study, 17 children with NNSHL under the age of 5 years, with the NSHL III-IV degrees monaural hearing aids included in the state program of cochlear implantation. The experience of wearing hearing aids have ranged from 3 to 9 months, with classes with surdopedagogues an average of 4 months. It was noted response to auditory stimuli: doorbell, loud claps, the response to high tones name; the appearance of the vowel sounds, a positive reaction in the form of a conditioned reflex to a specific auditory stimulus in the first three months of rehabilitation.

Primary prevention of hearing impairment prevents the occurrence of the disease itself. This includes medical and genetic counseling of family with complicated history, conducting molecular diagnostics and genetics consultation to determine the probability of the birth of offspring with hearing disorders. Upon detection of mutations in the Cx26 gene to all members of the family of childbearing age is recommended to test the gene. On account placed face - carriers of pathological mutations. Secondary prevention of hearing loss allows you to diagnose the disease at an early stage and provide prompt treatment. This includes the prevention of early detection of hearing loss in children organ pathology. This includes the screening of newborns for the presence of pathology hearing.

Implementation of universal hearing screening, based on the registration of transient evoked otoacoustic emission (TEOAE), brainstem auditory evoked potentials (ABR) or stationary auditory evoked brainstem potentials (AEP) to all newborns in all maternity hospitals and maternity departments will provide the identification of children with hearing disorders that It will provide an opportunity to start early treatment and early rehabilitation possible with the normal appearance of speech in children with hearing disorders.

Severe NNSHL is a direct indication for DNA diagnosis of mutations in Cx26 gene. Parents of children with moderate and mild NSHL degrees is also justified to offer DNA diagnostics. Tertiary prevention of hearing loss in children and adults is aimed at preventing deterioration or complications of the disease.

Thus, the hearing impairment as NNSHL associated with changes in the Cx26 gene require speedy comprehensive medical and rehabilitation measures, including the use of the drug instenon with NSHL for the prevention of the progression of hearing loss and improve the perception of hearing cortical structures of the center; as well as the early holding of hearing aid and cochlear implant surgery indications as the only possible method of hearing correction and active implementation surdopedagogicheskikh events. Based on studies conducted by us, as well as foreign research data, we have developed algorithms and circuitry of the primary examination of the patient with hearing loss to detect hereditary forms of sensorineural hearing loss. The main objectives of this scheme is to identify the most important data needed to determine the genetic etiology, showing a sequence of actions with the medical and genetic counseling. In establishing the non-syndromic hearing loss can immediately send the patient for DNA diagnostics Cx26 gene. At the same time to find out more detailed medical history, family history, the nature of hearing loss, set the age of onset of hearing loss.

It should be remembered that the survey takes time, and the less it is spent, the greater the risk of incomplete or inaccurate information. Strengthen the control of inbreeding environment for the development of early forms of severe hearing impairment with compulsory audio and DNA screening excluding burdened anamnesis. When hearing loss of unknown etiology genetic testing is strictly necessary. From all this we can conclude that NNSHL is a genetically determined disease with multifactorial hereditary transmission and the effect of the presence of inbreeding does not increase the incidence of recessive genes, but only contributes to more frequent their homozygotization.

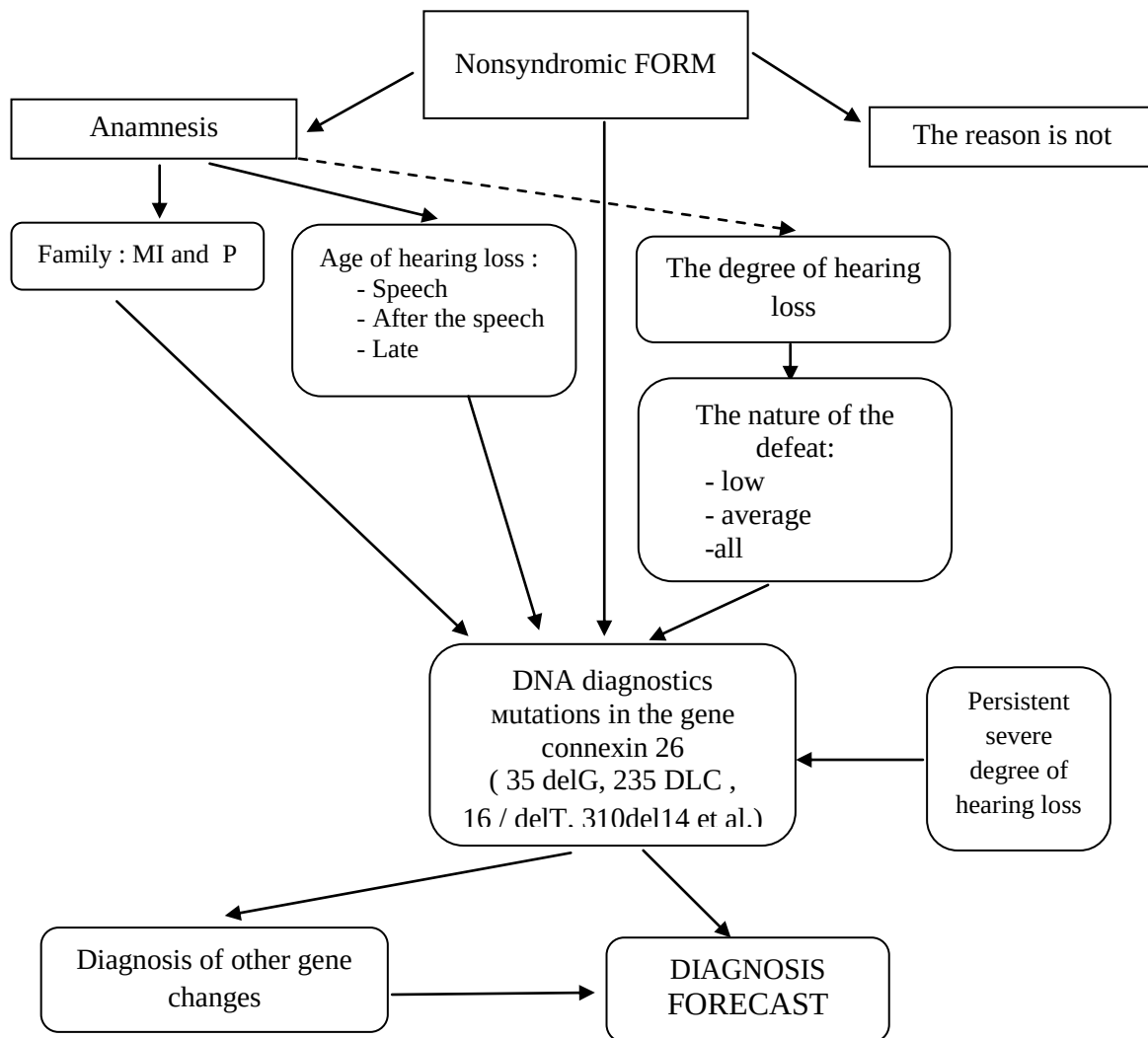


Fig. 7. The algorithm of the primary examination of the patient with impaired hearing

Thus, our investigation revealed a certain influence on the determination of inbreeding NNSHL, the formation of hereditary deafness in the next of kin in the two populations (panmixia, inbreeding). When forecasting the family in relation to the risk of hearing loss in a child may use a special algorithm and is also available to any doctor, and for the initial evaluation of having a family of hereditary and acquired risk factors.

Stages of genetic counseling is to predict the likelihood of disease in the proband relatives. Among families with hearing parents carriers of recessive mutations in Mendel's laws, 25% have a risk of having a deaf child, and in 50% of cases - are able to send a single mutation of healthy offspring. The parents of hearing impaired children can be born healthy as well. With regard to the genotype, then 25% of these parents offspring will have one normal and one mutant allele at each of these genes, 50% of the children may have only one mutated allele of a gene. They should also be at risk for hereditary NNSHL.

CONCLUSION

1. Comparison of the incidence of congenital hearing impairment in children revealed a high prevalence of non-syndromic forms of hearing loss (31.6% respectively), which required the formation of risk groups on the basis of screening programs in the population and is the first step in effective prevention of new cases of congenital deafness.

2. Data on the presence of genotyping 35delG mutations in children with NNSHL showed that 35 delG is the most common cause of hearing pathology (31.6%), while the observed prevalence of homozygotes for this mutation (17.1%). The frequency of mutations in the environment 35delG inbreeding was 51.6% versus 15% of the relevant mutations in panmiksnoy environment, identifying mutations inbreeding leading factor in the selection of families without a history of history.

3. The study of the causes of non-syndromic forms of hearing loss found in 13.1% of patients and with the use of DNA diagnostics has increased to 61% of all cases of congenital and pre-speech hearing loss / deafness in the contingent.

4. Clinical and audiological characteristics of sensorineural hearing loss in children with NNSHL characterized by the prevalence of severe hearing impairment (IV degree was detected in 35.4% and deafness - 17.1% of cases).

5. It is necessary to hold account of risk factors for perinatal and carriage mutations in the Cx26 gene in the algorithm of early diagnosis of hearing loss in children, as the effect of inbreeding on the development NNSL

6. NNSHL with confirmed genetic mutation 35delG was an indication for the need for effective hearing aids and cochlear implantation with rehabilitation of hearing perception and differentiation by 100% with KI and 86.4% - in patients with hearing aids a year.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Хакимов А. М., Лутфуллаев У. Л., Хушвакова Н. Ж. Лечение больных с сенсоневральной тугоухостью с помощью эндаурального фонофореза с раствором инстенона // Ўзбекистон Тиббиёт журнали. – Ташкент, 2008. - №6. – С. 26-28 (14.00.00; № 9).
2. Хакимов А. М., Хушвакова Н. Ж., Умурзоков Ш., Шамсутдинов А. Результаты лечения нейросенсорной тугоухости инстенонем // Проблема биологии и медицины. – Самарканд, 2008. - №4. С. 88-89. (14.00.00; № 19)
3. Хакимов А. М., Хушвакова Н. Ж. Необходимость проведения эпидемиологических исследований заболеваний органа слуха среди детей школьного возраста Самаркандского региона // Стоматология. – 2010. - №3-4 (4344). - С. 58-60 (14.00.00; №13).
4. Хушвакова Н. Ж. Врожденная нейросенсорная тугоухость у детей узбекской популяции // Стоматология. – 2010. - №3-4 (4344). - С. 98-101. (14.00.00; №13).
5. Хушвакова Н. Ж., Хамраев Ф. Х., Рафикова Р. М. Эффективность лечения нейросенсорной тугоухости с применением инстенона // Стоматология. – 2010. - №3-4 (4344). - С. 63-66 (14.00.00; №13).
6. Mukhamedov R., Hakimov A., Khushvakova N. Genetic characteristics of non-syndromal neurosensory children's Hearing loss in Uzbek population // Open Access Research Journal, www.pieb.cz Medical and Health Sciences Journal, MHSJ, Volum 1. ISSN: 1804-8884 (Print) - P 48-50 (№ 43 Universal IF-0,4839).
7. Хушвакова Н. Ж. Генетические аспекты наследственных несиндромальных нарушений слуха у детей Узбекской популяции. // Российская оториноларингология. – 2010. - №2 (45). - С. 125-128 (14.00.04; № 116).
8. Хакимов А. М., Мухамедов Р. С., Хушвакова Н. Ж. Изучение медико-генетических аспектов врожденной детской тугоухости узбекской популяции // Российская оториноларингология. – 2010. - № 3 (46). - С. 159-163 (14.00.00; № 116).
9. Khushvakova N. Clinical and molecular-genetic investigation of non-syndromic hearing disorders in children of the Uzbek population // Open Access Research Journal, www.pieb.cz Medical and Health Sciences Journal, MHSJ, Volum 2. 2011. ISSN: 1804-8884 (Print) - P. 18-21 (№ 43 Universal IF-0,4839)
10. Хушвакова Н. Ж., Рафикова Р. М., Каримов С. С., Мухамедов Р. С. Лечение больных с нейросенсорной тугоухостью с применением нейромедина // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2010. - №3-4. - С. 109-111 (14.00.00; № 15).
11. Хушвакова Н. Ж. Хамракулова Н. О. Результаты обследования слуха и генетики среди тугоухих детей специализированных интернатов г.

Самарканда // Российская оториноларингология. – 2011. - № 6 (55). - С. 181-183 (14.00.04; № 116).

12. Хушвакова Н. Ж., Сафарова Н. И. Исследование слуха у детей с учетом возрастных особенностей // Проблема биологии и медицины. – 2012. - №4 (71). - С. 71-74 (14.00.00; № 19).

13. Хушвакова Н. Ж., Давранова Г. Б., Исхакова Ф. Ш. Усовершенствование методов лечения сенсоневральной тугоухости // Российская оториноларингология. - 2015. - № 4 (77) – С. 102-105 (14.00.04; № 116).

14. Хайитов А. А. Насретдинова М. Т. Болтаев А. И. Салимова Ш. Оптимизация методов определения ушного шума при различной патологии // Журнал Stomatologiya. – Ташкент, 2015. - № 3 (61). - С. 95-98 (14.00.00; №13).

II бўлим (II часть; part II)

15. Хушвакова Н. Ж. Клинико-генетический анализ нейросенсорной тугоухости у детей в условиях панмиксии и инбридинга // Вестник КазНМУ. – 2014. - №2 (3). - С. 111-113.

16. Хушвакова Н. Ж., Насретдинова М. Т. Оптимизация исследование слуха у новорожденных детей // Вестник КазНМУ. – 2014. - №2(3). - С. 80-81.

17. Хушвакова Н. Ж., Давранова Г. Б., Соатмурадов Х. Оптимизация лечения нейросенсорной тугоухости у детей с неврологической патологией // Вестник КазНМУ. – 2014. - №4. - С. 65-68.

18. Хакимов А. М., Бабаджанов А. Ж., Хушвакова Н. Ж. Распространенность больных детей тугоухостью в Самаркандской области // Сборник научных трудов одаренной молодежи СамМИ. 61-я научная конференция одаренных студентов и молодых ученых (5 июня 2007 года). – Самарканд, 2007.

19. Хушвакова Н. Ж. Анализ структуры видов тугоухости среди детей в Самаркандской области // Вестник врача. – Самарканд, 2008. - №4. – С. 84-85.

20. Хушвакова Н. Ж., Махмудова Н. Р. Состояние слуха у детей с острым средним отитом // Вестник врача. - Самарканд, 2009. - №1. - С. 131-132.

21. Хушвакова Н. Ж. Наследственные несиндромальные нарушения слуха у детей узбекской популяции // Вестник врача. - Самарканд, 2009. - №1. – С. 171-173.

22. Арифов С. С., Мухамедов Р. С., Хушвакова Н. Ж. Konneksin 26 genida uchraydigan mutაციyalarda eshitishninig zaif-lashuviga olib keluvchi klinik holatlar // Доктор Ахборотномаси. - Самарканд, 2009, - №5. - С. 231-233.

23. Хушвакова Н. Ж., Хамракулова Н. О, Давранова Г. Б. Опыт применение нейромедина и инстенона в практике оториноларинголога // Вестник врача. - Самарканд, 2011. - №4. - С.135-136.

24. Хушвакова Н. Ж., Давранова Г. Б., Исхакова Ф. Ш. Оптимизация лечения нейросенсорной тугоухости // Журнал «Новые технологии в оториноларингологии». 12-я международная научно-практическая конференция. Россия. Омск, 2014. - №2.-С.118-124.

25. Хакимов А. М. Хушвакова Н. Ж., Кодиров О., Каршиев Х. Эффективность применения инстенона при лечении сенсоневральной тугоухости //

«Кулоқ ва юқори нафас йўларининг патологияси» мавзусидаги илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2007. - 18-19 май. – С. 145.

26. Хушвакова Н. Ж. Необходимость проведения эпидемиологических менеджмент исследований заболеваний органа слуха среди детей школьного возраста Самаркандского региона // Международная научно-практическая конференция 10 летию untc. 22 арпеля. - 2008. - С. 211-214.

27. Хушвакова Н. Ж., Махмудова Н. Р., Исмаилова Ф. Нейросенсорная тугоухость и их ген диагностика // Проблема экологии, здоровья, фармации и паразитологии // Москва. - 2009. – С. 244-246.

28. Хушвакова Н. Ж. Эпидемиологическая карта наследственных несиндромальных нарушений слуха у детей специализированных школ-интернатов // Проблема экологии, здоровья, фармации и паразитологии – Москва, 2009. – С. 246-250.

29. Арифов С. С., Хушвакова Н. Ж., Мухамедов Р. С. Ирсий носиндромал нейросенсор эшитиш заифлигининг молекуляр генетикаси: Укув-услубий кулланма. – 2010. 26 с.

30. Хушвакова Н. Ж., Хакимов А. М., Мухамедов Р. С. Молекуляр генетик текширишларнинг сурдологиядаги ўрни: Укув-услубий кулланма. - 2011. 24 с.

31. Арифов С. С., Хушвакова Н. Ж., Мухамедов Р. С. Коннексин 26 генида учрайдиган мутацияларда эшитиш заифлашувига олиб келувчи клиник аспектлар: Укув-услубий кулланма. - 2011. 28 с.

32. Хушвакова Н. Ж. Ноғирон болаликка олиб келувчи наслга боғлиқ носиндромал нейросенсор эшитиш заифлигини эрта аниқлаш учун тест-тизимларини ишлаб чиқиш. Соғлиқни сақлаш вазирлиги низоми асосида фаолият кўрсатувчи Фан ва технологияларни ривожлантиришни мувофиқлантириш кўмитаси. Ёш олимлар учун амалий лойиха: АЁСС-3. 05.08.2010-31.12.2011 йй.

33. Хушвакова Н. Ж. Программа для диагностики врожденной нейросенсорной тугоухости и выбор тактики лечения у детей: Зарегистрирован в гос. реестре программа для ЭВМ Республики Узбекистан, г. Ташкент. 14.12.2012 г. № DGU 02662.

34. Хушвакова Н. Ж. Метод молекулярно-генетического тестирования в диагностике наследственной несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей. В соответствии с пунктом Постановления “О развитии изобретательной и рационализаторской деятельности” Кабинетом Министров РУз, удостоверение выдано: № 1789. 02.10.12 г.

35. Хушвакова Н. Ж., Хамракулова Н. О., Давронова Г. Б. Генетические аспекты и лечение наследственных несиндромальных нарушений слуха у детей // 51-ая научная конференция студентов Западно-Казахстанского государственного мед. университета имени Марата Оспанова с международным участием. - 27 апреля. Уральск (Казахстан) 2011. - С. 94-95.

36. Хушвакова Н. Ж., Хамракулова Н. О., Давронова Г. Б. Применение нейромидина и инстенона в комплексном лечении нейросенсорной тугоухости // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных

патологий в детской оториноларингологии. II-научно- практическая конференция. – Ташкент, 2012. – С. 96-98.

37. Хушвакова Н. Ж., Хамракулова Н., Давранова Г. Б., Исхакова Ю. Генетические аспекты нейросенсорной тугоухости у больных с формами заболевания // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных патологий в детской оториноларингологии. II – международная научно-практическая конференция. – Ташкент, 2012. – С. 126-127.

38. Хушвакова Н. Ж., Насретдинова М. Т., Исхакова Ю. Применение нейромидина и инстенона в комплексном лечении нейросенсорной тугоухости // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». – Душанбе, 2012. - С.109-111.

39. Хушвакова Н. Ж., Насретдинова М. Т. Нурмухаммедов Ф. О. Болтаев А. И. Салимова Ш. Применение аудиологического обследования детей дошкольного возраста «Оториноларингологиянинг замонавий йўналишлари» мавзусидаги Ўзбекистон оториноларингологларининг IV съезди. – Тошкент, 2015. - С. 39.

40. Хушвакова Н. Ж., Насретдинова М. Т., Кодиров О. Н., Халбоев А. А. Применение коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) при диагностике нарушения слуха у детей // «Оториноларингологиянинг замонавий йўналишлари» мавзусидаги Ўзбекистон оториноларингологларининг 4-съезди. – Ташкент, 2015. - С. 38.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятидан
таҳрирдан ўтказилди. (2016 йил)

Босишга рухсат этилди: 19.05.2016 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № ____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК