

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.102-105>

Аномалии слухового нерва при наследственных синдромах

Маркова Т.Г.^{1,2,3}, Корнева Ю.С.¹, Сугарова С.Б.¹

- 1 – ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России
190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9
- 2 – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1
- 3 – ГБУЗ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского
Департамента здравоохранения города Москвы
117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Аномалии слухового нерва (СН) являются значимым препятствием на пути слухоречевой реабилитации ребенка. Гипоплазия/аплазия СН могут быть причиной как изолированной тугоухости, так и выявляться в составе наследственных синдромов.

Цель: оценить долю наследственной этиологии в группе детей с гипо-/аплазией СН. Проведено генетическое обследование и консультирование 16 детей с двусторонней гипо-/аплазией СН, которым выполнена кохлеарная имплантация (КИ). У 6 детей установлены изолированные формы двусторонней гипо-/аплазии СН, 10 детей имеют признаки синдромов, включая синдром CHARGE у 4-х детей, Х-сцепленный синдром фиксации стремечка – 1, синдром Нунан – 1, и 4 ребенка с недифференцируемыми синдромальными формами. По результатам секвенирования полного экзона у 3-х детей выявлены патогенные варианты гена *CHD7* и подтвержден синдром CHARGE, у одного выявлен вариант с неизвестным значением в гене *EFTUD2* (нижнечелюстно-лицевой дизостоз с микроцефалией), у другого – патогенный вариант в гене *POU3F4*, у третьего – вариант с неизвестным значением в гене *GNAO1*, ассоциированном с расстройством нервного развития с непроизвольными движениями. Во всех случаях отмечалось соответствие обнаруженных вариантов клинической картине. У остальных пациентов, включая 6 детей с изолированной гипо-/аплазией СН патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было. Показана генетическая гетерогенность при гипоплазии/аплазии СН. Половина детей обследованной группы имела синдромальные формы тугоухости, что позволяет рано выявлять таких детей. Согласно нашим результатам, пациенты, после КИ получили значительное преимущество, которое позволило им развивать и оптимально использовать новые навыки социальной коммуникации.

Ключевые слова: гипоплазия/аплазия слухового нерва, недостаточность слухового нерва, кохлеарная имплантация, CHARGE синдром, гены *CHD7*, *EFTUD2*, *POU3F4*, *GNAO1*.

Для цитирования: Маркова Т.Г., Корнева Ю.С., Сугарова С.Б. Аномалии слухового нерва при наследственных синдромах. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 102-105.

Автор для корреспонденции: Маркова Т.Г.; e-mail: arshina@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Anomalies of the auditory nerve in hereditary syndromes

Markova T.G.^{1,2,3}, Korneva Yu.S.¹, Sugarova S.B.¹

- 1 – Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech
9, Bronitskaya st., Saint Petersburg, 190013, Russian Federation
- 2 – Russian Medical Academy for Continuous Professional Training
2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russian Federation
- 3 – The Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute
9/10, Vernadskogo st., Moscow, 117152, Russian Federation

Anomalies of the auditory nerve (AN) is a significant obstacle to the auditory and speech rehabilitation of the child. Hypoplasia/aplasia of the AN can cause both isolated hearing loss and be detected as part of hereditary syndromes. Objective: to assess the proportion of hereditary etiology in a group of children with hypo-/aplasia of the AN. Genetic counseling was carried out for 16 children with bilateral hypo-/aplasia of the AN, who underwent cochlear implantation (CI). Isolated forms of bilateral hypo-/aplasia of the AN were established in 6 children, 10 children have signs of syndromes, including CHARGE syndrome in 4 children, X-linked stapes fixation syndrome – 1, Noonan syndrome – 1, and 4 children with undifferentiated syndromic forms. Whole exome sequencing revealed pathogenic variants of the *CHD7* gene in 3 children and confirmed CHARGE syndrome, one child had variant of unknown significance in the *EFTUD2* gene (mandibular-facial dysostosis with microcephaly), another had a pathogenic variant in the *POU3F4* gene, and the third had a variant of unknown significance in the *GNAO1* gene (neurodevelopmental disorder with involuntary movements). No pathogenic or likely

pathogenic variants were detected in 6 children with isolated hypo-/aplasia of the AN. In all cases, the detected variants were consistent with the clinical picture. No pathogenic or likely pathogenic variants were detected in the remaining patients, including 6 children with isolated hypo-/aplasia of AN. Genetic heterogeneity in hypoplasia/aplasia of AN is shown. Half of the children in the examined group had syndromic forms of hearing loss, which allows early detection of such children. According to our results, patients with CI received a significant advantage that allowed them to develop and optimally use new social communication skills.

Keywords: hypoplasia/aplasia of the auditory nerve, auditory nerve insufficiency, cochlear implantation, CHARGE syndrome, genes *CHD7*, *EFTUD2*, *POU3F4*, *GNAO1*.

For citation: Markova T.G., Korneva Yu.S., Sugarova S.B. Anomalies of the auditory nerve in hereditary syndromes. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 102-105. (In Russian).

Corresponding author: Markova T.G.; e-mail: arshina@mail.ru

Funding. The study was not supported by sponsorship.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Аномалии слухового нерва (СН), обусловленные аплазией или гипоплазией СН при сохранном рецепторном аппарате улитки, представляют особую группу состояний, имеющих сложности в отношении раннего выявления и прогноза реабилитации [1,2]. Данные состояния по данным разных авторов выявляются методом магнитно-резонансной томографии мостомозжечкового угла (МРТ ММУ) в 5-34% случаев в группе детей с двусторонними нарушениями слуха в зависимости от характеристики обследованной группы. Аномалии СН являются значимым препятствием на пути слухоречевой реабилитации ребенка, поскольку состояние СН имеет большое значение для кандидатов на кохлеарную имплантацию (КИ). Ранее аномалии СН считались серьезным противопоказанием для КИ из-за неопределенных результатов реабилитации, особенно в случаях наличия сопутствующей патологии [3-5].

Гипо-/аплазия СН могут быть причиной как изолированной тугоухости, так и выявляться в составе наследственных синдромов. Тем не менее, генетические причины аномалий развития СН остаются малоизученными [6,7]. Аномалии VIII пары черепных нервов часто наблюдаются у детей с CHARGE-синдромом, при котором решение о КИ становится достаточно сложным из-за наличия аномальной анатомии и повышенной вероятности возникновения осложнений.

Несмотря на первоначальные опасения и предположения о вероятном отсутствии возможности полноценной слухоречевой реабилитации у детей с гипо-/аплазией СН, результаты последних исследований показали, что КИ позволяет не только улучшить слуховые возможности, но также значительно повы-

шает качество жизни детей аномалиями развития СН, способствует их интеграции в окружающий мир [1, 8].

Цель: оценить долю наследственной этиологии в группе детей с гипо-/аплазией СН.

Методы

Консультация генетика, аудиологическое обследование, МРТ ММУ, анализ результатов полного секвенирования экзона.

Результаты

Проведено генетическое обследование и консультирование 16 детей с двусторонней гипо-/аплазией СН, которым проведена КИ. У 6 детей установлены изолированные формы двусторонней гипо-/аплазии СН, тогда как 10 детей имели клинические признаки синдромов, включая синдром CHARGE у 4-х детей, Х-сцепленный синдром фиксации стремечка у одного ребенка, синдром Нунан у одного. У остальных 4-х детей имели место недифференцированные синдромальные формы.

По результатам секвенирования полного экзона у 3-х детей выявлены патогенные варианты гена *CHD7* и на основании соответствия с клинической картиной подтвержден синдром CHARGE (табл. 1).

У ещё одного ребенка с клиническими признаками синдрома CHARGE и микроцефалией выявлен вариант с неизвестным значением в гене *EFTUD2*. На основании клинической картины полученные данные позволяют предполагать у ребенка диагноз мандибулофациального дизостоза с микроцефалией типа Гий-

ом-Альмейда. У ребенка с X-сцепленным синдромом фиксации подножной пластинки стремечка, который имеет характерный клинический признак «gusher» (в переводе с англ. «фонтан», излияние ликвора фонтаном) выявлен ранее не описанный вероятно патогенный вариант гена *POU3F4*, который приводит к сдвигу рамки считывания и нарушает синтез белка. Еще у одного ребенка выявлен вариант неизвестного значения в гене *GNAO1*, который ассоциирован с расстройством нервного развития с непроизвольными движениями, что соответствует клиническим проявлениям у ребенка. У остальных детей с недифференцированными синдромальными формами и 6-ти детей с изолированной гипо-/аплазией СН патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенного значения не обнаружено.

Реабилитация слуха у детей с синдромальными формами гипо-/аплазии СН является сложной задачей по причине сопутствующих проблем. В таких случаях ранняя КИ при тяжелой слуховой недостаточности и глухоте становится критически важной для обеспечения адекватной связи ребенка с окружающим миром, что, в свою очередь, способствует более благоприятному психомоторному развитию.

Согласно нашим результатам, пациенты, имеющие кохлеарные импланты, получили значительное преимущество, которое позволило им развивать и оптимально использовать новые навыки социальной коммуникации. Этот процесс оказал положительное воздействие на их общее развитие и интеграцию в общество. Необходимо подчеркнуть, что при планировании возможного оперативного вмешательства, направленного на улучшение слуха, важно учитывать все потенциальные риски. Родителям следует предоставить

реалистичные ожидания относительно результатов, что поможет им лучше понять, какие изменения могут произойти в жизни их ребенка после имплантации.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о сложности клинической дифференциальной диагностики синдромов, сопровождающихся аномалиями развития СН и внутреннего уха. Генетическое тестирование может оказать существенное влияние на решение о проведении КИ, на информированность родителей о возможных исходах реабилитации, как и на расширение знаний о генетической природе потери слуха, вызванной сложными состояниями, такими как аномалии СН.

Проведение КТ височной кости важно в качестве диагностического инструмента для оценки пациентов с подозрением на синдром CHARGE, а пороки развития внутреннего уха, гипо-/аплазия полукружных каналов следует считать ценным диагностическим критерием данного синдрома.

В целях раннего выявления врожденных нарушений слуха следует обращать внимание на аномалии слухового прохода и ушных раковин, низкорасположенные ушные раковины, нарушение рельефа ушной раковины (свисающий завиток, не выражен или отсутствует завиток, нет ножек противозавитка, нет мочки), гипоплазию верхней и/или нижней челюсти, скуловых дуг (антимонголоидный разрез глаз), седловидный нос, брахицефалия, макроцефалия, микроцефалия, асимметрия лица. Множественные врожденные пороки развития: сердца, глаз, расщелины неба, пигментные пятна,

Таблица 1. Пациенты с синдромальной формой гипо-/аплазии слухового нерва.

Table 1. Patients with syndromal form of hypo-/aplasia of the auditory nerve.

	Ген	Обнаруженный вариант нуклеотидной последовательности	Критерии патогенности
Пациент 1	<i>CHD7</i>	chr8-60816473AG>A c.2586delG: p.Lys862Asnfs*26 (NM_017780.4)	PVS1, PM2
Пациент 2	<i>CHD7</i>	chr8:60822027C>T, c.2839C>T, p.Arg947* (NM_017780.4)	PVS1 PS2 PM2, PP5
Пациент 3	<i>CHD7</i>	chr8:60862256C>T, c.7891C>T p.Arg2631*, NM_017780.4	PVS1 PM2, PS4 PP4
Пациент 4	<i>EFTUD2</i>	chr17:44854951A>C, c.2099T>G, p.Ile700Arg, (NM_004247.4)	PM2, PP2, PP3
Пациент 5	<i>POU3F4</i>	chrX-83508664 TG>T, p.Ala116Profs*26, (NM_000307.5)	PVS1, PM2
Пациент 6	<i>GNAO1</i>	chr16-56192288 C>A p.Ala18Glu (NM_020988.3)	PM2, PM1, PP2

аномалии конечностей могут служить указателями на наличие синдромальной патологии органа слуха, поэтому дети с черепно-лицевыми дизморфиями нуждаются в обследовании сурдолога в первый год жизни независимо от результатов аудиологического скрининга.

Заключение

Показана генетическая гетерогенность в группе детей с гипо-/аплазией СН. Половина детей обследованной группы имела синдромальные формы тугоухости, что позволяет рано выявлять таких детей. Согласно нашим результатам, пациенты после КИ получили значительное преимущество, которое позволило им развивать и оптимально использовать новые навыки социальной коммуникации.

Литература/References

1. Freeman S.R., Sennaroglu L. Management of Cochlear Nerve Hypoplasia and Aplasia. *Adv Otorhinolaryngol*. 2018;81:81-92. doi: 10.1159/000485542.
2. Adunka O., Roush P., Teagle H., et al. Internal auditory canal morphology in children with cochlear nerve deficiency. *Otology and Neurotology*. 2006; 27(6): 793-801. doi: 10.1097/01.mao.0000227895.34915.94.
3. Peng K., Kuan E., Hagan S., Wilkinson E., Miller M. Cochlear Nerve Aplasia and Hypoplasia: Predictors of Cochlear Implant Success. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2017;157(3):392-400. doi: 10.1177/0194599817718798.
4. Bamiau D., Worth S., Phelps P., Sirimanna T., Rajput K. Eighth nerve aplasia and hypoplasia in cochlear implant candidates: the clinical perspective. *Otology and Neurotology*. 2001;22(4):492-496. doi: 10.1097/00129492-200107000-00014.
5. Birman C., Elliott E., Gibson W. Pediatric cochlear implants: additional disabilities prevalence, risk factors, and effect on language outcomes. *Otology and Neurotology*. 2012;33(8):1347-1352. doi: 10.1097/MAO.0b013e31826939cc
6. Nakano A., Arimoto Y., Matsunaga T. Cochlear nerve deficiency and associated clinical features in patients with bilateral and unilateral hearing loss. *Otology and Neurotology*. 2013;34(3):554-558. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182804b31.
7. Birman C., Powell H., Gibson W., Elliott E. Cochlear Implant Outcomes in Cochlea Nerve Aplasia and Hypoplasia. *Otology and Neurotology*. 2016;37(5):438-445. doi: 10.1097/MAO.0000000000000997.
8. Kutz J., Lee K., Isaacson B., et al. Cochlear Implantation in Children with Cochlear Nerve Absence or Deficiency. *Otology and Neurotology*. 2011;32(6):956-961. doi: 10.1097/MAO.0b013e31821f473b.