

## Синдром Йохансона—Близарда: аудиологические особенности и результаты кохлеарной имплантации

Н.С. Т.И. ЧУГУНОВА, к.м.н. В.В. БАХШИНЯН, д.м.н. Т.Г. МАРКОВА, н.с. М.В. ГОЙХБУРГ, врач В.В. ЖЕРЕНКОВА

Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (дир. — д.м.н., проф. Г.А. Таварткиладзе), Москва, Россия 117513

### Johanson—Blizzard syndrome: the audiological features and results of cochlear implantation

T.I. CHUGUNOVA, V.V. BAKHSHINYAN, T.G. MARKOVA, M.V. GOIKHBURG, V.V. ZHERENKOVA

Russian Research and Practical Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Russian Medico-Biological Agency, Moscow, Russia 117513

Синдром Йохансона—Близарда — редкое врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ассоциацией врожденного дефицита экзокринной функции поджелудочной железы и множественными аномалиями развития. Одним из частых проявлений синдрома является сенсоневральная тугоухость с различной степенью снижения слуха и аномалиями развития внутреннего уха. Приводим случай кохлеарной имплантации пациента с двусторонней сенсоневральной глухотой, аномалией развития внутреннего уха и стенозом внутренних слуховых проходов.

*Ключевые слова:* синдром Йохансона—Близарда, кохлеарная имплантация, сенсоневральная тугоухость, стеноз внутреннего слухового прохода.

Johanson—Blizzard syndrome is a rare congenital autosomal recessive disease characterized by the association of congenital deficiency of the exocrine pancreatic function and multiple malformations. One of the most common manifestations of this pathology is sensorineural hearing loss of different severity and anomalous development of the inner ear. The case of cochlear implantation in the patient presenting with bilateral sensorineural deafness, congenital malformation of the inner ear, and stenosis of the internal auditory canal is reported.

*Key words:* Johanson—Blizzard syndrome, cochlear implantation, sensorineural hearing loss, stenosis of the internal auditory canal.

Синдром Йохансона—Близарда (СИБ) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ассоциацией врожденного дефицита экзокринной функции поджелудочной железы и гипоплазией/аплазией крыльев носа (OMIM 243800). В клинической картине данного синдрома также могут присутствовать низкорослость (около 80%); аномалии развития зубов (в основном олигодонтия ~ 80%); сенсоневральная тугоухость (~80%); задержка умственного развития (от незначительной до глубокой ~77%); дефекты костей черепа (~76%); гипотиреоз (~40%); атрезии ануса (~39%); мышечная гипотония (~90%); аномалии развития мочеполовой системы (~38%) [1]. Впервые данный синдром был описан в 1971 г. американскими учеными Йохансоном и Близардом [2].

Частота синдрома ориентировочно составляет 1 на 250 000 новорожденных детей [3]. В настоящее время в мире описано около 100 случаев данного синдрома, в русскоязычной литературе имеются единичные упоминания [4, 5]. Причиной развития данной болезни является мутация гена *UBR1*, располагающегося на длинном плече 15-й хромосомы (15q15.2). В настоящее время идентифициро-

вано 5 мутаций, приводящих к развитию данного симптомокомплекса.

### Описание клинического случая

Ребенок от неблизкородственного брака, от 4-й беременности (первая беременность закончилась самопроизвольным абортom на ранних сроках гестации, вторая и третья — срочные роды, дети здоровы), протекавшей на фоне ОРВИ в I триместре, токсикоза — в III триместре. Роды на 40-й неделе, без осложнений. Масса при рождении 2800 г, длина тела 49 см, оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов. При рождении были выявлены множественные стигмы дисэмбриогенеза: атрезия ануса, гипоплазия крыльев носа, деформация грудной клетки, треугольная форма черепа. Аудиологический скрининг в роддоме, со слов матери, ребенок прошел (зарегистрирована отоакустическая эмиссия). На первом году жизни отмечалась задержка психомоторного развития: самостоятельно стала держать голову с 6 мес, ходить — в 1 год 6 мес, гуления и лепетной речи не было.

Ребенок был консультирован генетиком на 7-й день жизни. На основании характерных фенотипических при-

знаков (черты лица с гипоплазией крыльев носа, гипотрихоз бровей и ресниц, отсутствие мочки ушной раковины справа, воронкообразная деформация грудной клетки, атрезии ануса) был установлен диагноз: синдром Йохансона—Близзарда. При дальнейшем обследовании у ребенка выявлен первичный гипотиреоз, вызванный гипоплазией щитовидной железы, инциденталом левого надпочечника. Молекулярно-генетическое исследование гена *UBR1* не проводилось.

Впервые ребенок обследован в Российском научно-практическом центре аудиологии и слухопротезирования в возрасте 3 лет в связи с задержкой речевого развития. При осмотре обращали на себя внимание множественные стигмы дисэмбриогенеза: низко посаженные ушные раковины, гипоплазия мочки правого уха, гипоплазия крыльев носа, треугольная форма черепа. Исследование слуха: при тимпанометрии определена тимпаногамма с обеих сторон типа А, задержанная вызванная отоакустическая эмиссия и эмиссия на частоте продукта искажения не регистрировалась бинаурально, пороги визуальной детекции коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) не определялись с обеих сторон при стимуляции интенсивностью 102 дБ нПС бинаурально. Консультация сурдопедагога (без слуховых аппаратов): осмотр по безусловным реакциям — на барабан — с 4—5 м, металлофон — с 20 см, на громкий голос — ушной раковины реакции нет. Установлен диагноз: двусторонняя сенсоневральная глухота. Ребенок был повторно консультирован сурдопедагогом Центра (опыт использования слуховых аппаратов на момент осмотра составил 1 год, ребенок контактен, задания выполняет в соответствии с возрастом, условно-двигательная реакция на звук автоматизирована, ожидает звукового сигнала): реакция на голос разговорной громкости — 3—4 м. Речи нет, отдельные слоги, звукоподражания.

По данным электроэнцефалограммы типичной эпилептической активности не было выявлено. Консультация невролога: ребенок контактен, очаговой неврологической симптоматики нет, явных признаков снижения интеллекта нет.

Компьютерная томография (КТ) височных костей 0,6×0,6 мм в коронарной и аксиальной проекциях: КТ — данных за патологический процесс в структурах наружного, среднего уха с обеих сторон не получено, выявлены аномалии развития внутреннего уха в сочетании. Улитки несколько уменьшены в размере за счет уменьшения числа завитков, плотность их обычная. Прослеживаются задние полукружные каналы. Верхние полукружные и горизонтальные каналы резко недоразвиты в сочетании с двусторонним стенозом внутреннего слухового прохода. Внутренние слуховые проходы имеют диаметр 1 мм.

В связи с выявленными аномалиями развития внутреннего уха и стенозом внутренних слуховых проходов ребенку была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с визуализацией VIII пары черепно-мозговых нервов и жидкости в улитках. МРТ проведено в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR в 3 ортогональных проекциях: в сагиттальной, аксиальной и коронарной, а также в режиме DWI, 3D SPGR: форма черепа брахицефалическая с признаками краниостеноза в передних отделах, кости лицевого скелета и фронтальных отделов заужены. Клетки сосцевидных отростков височных

костей пневматизированы. Жидкость улиток внутреннего уха визуализируется с обеих сторон. Внутренние слуховые проходы симметрично сужены. Лицевой и преддверно-улитковый нервы с обеих сторон четко не дифференцируются, значительно гипоплазированы, визуализируются одиночные нитевидные структуры, несколько толще справа.

На основании данных расширенного аудиологического обследования, сурдопедагогического тестирования, а также данных компьютерной томографии области внутреннего уха, МРТ головного мозга с визуализацией VIII пары ЧМН, ЭЭГ, данных консультации невролога, отсутствия эффекта от слухопротезирования ребенку было рекомендовано проведение операции (кохлеарная имплантация) на правое ухо.

Выполнена правосторонняя кохлеарная имплантация. Использован имплант фирмы Cochlear CI 512 (CA), электродная решетка введена полностью. Во время операции были зарегистрированы электрически вызванные потенциалы действия слухового нерва на всех электродах, рефлекс стремляющей мышцы отсутствовал.

В настоящее время ребенок посещает дошкольное учреждение для слабослышащих. Появились понимание обращенной речи, фразовая речь.

## Обсуждение

По нашим данным, в настоящее время опубликовано 2 сообщения с описанием КТ височных костей в 3 клинических случаях СИБ. В сообщении J. Graup и соавт. [6] описаны 2 клинических случая: в первом отмечено расширение основного завитка и слияние среднего и апикального завитков улитки по типу дисплазии Мондини, кистообразное расширение преддверия, полукружные каналы сформированы, двусторонний стеноз внутренних слуховых проходов. Второй случай демонстрирует аналогичную дисплазию улитки по типу Мондини, с кистозным расширением преддверия и сформированными полукружными каналами, но без стенозов внутренних слуховых проходов. В данном случае также были отмечены признаки двустороннего хронического среднего отита с разрушением наковальне-стремляющего сочленения и затемнение всех придаточных пазух носа. Оба случая сопровождались тяжелой двусторонней потерей слуха. В третьем случае, описанном Sérgio Ramos в 2010 г. [7], у пациента по данным КСВП были диагностированы остаточный слух слева 100 дБ УЗД и тяжелая сенсоневральная тугоухость справа — КСВП не определялись вплоть до уровня 140 дБ УЗД. На КТ височных костей: нормально сформированные структуры наружного, среднего и внутреннего уха с двух сторон, нормально сформированные внутренние слуховые проходы за исключением нарушения пневматизации антрума и сосцевидного отростка справа (мягкотканым компонентом).

В нашем случае по данным КТ височных костей выявлены гипоплазия улитки за счет уменьшения числа завитков, полукружные и горизонтальные каналы резко недоразвиты, двусторонний стеноз внутреннего слухового прохода (диаметр внутренних слуховых проходов 1 мм), что согласуется с предыдущими сообщениями.

Таким образом, у пациента была выявлена глухота совместно с аномалиями развития внутреннего уха, характерная для данного синдрома.

Приблизительно у 80% пациентов с СИБ отмечается снижение слуха от легкой до тяжелой степени [1]. Учитывая высокую частоту нарушения слуха у пациентов с СИБ, рекомендовано проведение расширенного аудиологического обследования до 1 года. В настоящее время есть описанный случай пренатальной диагностики СИБ на 21-й неделе гестационного срока [8], важное значение имеет молекулярное тестирование гена *UBR1* не только для подтверждения диагноза у пострадавшего ребенка, но и для дальнейшей медико-генетического консультирования семьи. Патогенетической терапии на данный момент не существует, лечение симптоматическое.

## Заключение

Приведенный случай демонстрирует успешное применение метода кохлеарной имплантации у ребенка с синдромом Йохансона—Блиссарда и стенозом внутренних слуховых проходов. Множественные проявления данного синдрома определяют необходимость в комплексном подходе к ранней диагностике и реабилитации пациентов [9].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hurst J.A., Baraitser M. Johanson—Blizzard syndrome. *J Med Genet* 1989; 26: 1: 45—48.
2. Johanson A., Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr* 1971; 79: 6: 982—987.
3. Zenker M., Mayerle J., Reis A. Genetic basis and pancreatic biology of Johanson—Blizzard syndrome *Endocrinol. Metab Clin North Am* 2006; 35: 2: 243—253: VII—VIII.
4. Полецук Л.А., Пыков М.И., Османов И.М. Редкие врожденные заболевания поджелудочной железы. *Рос вестн перинатол и пед* 2012; 3: 57.
5. Румянцева Н.В. Редкие генетические болезни: синдром Йохансона—Блиссарда: фенотипические проявления у новорожденных (случай из практики). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2012; 5: 559—562.
6. Braun J., Lerner A., Gershoni-Baruch R. The temporal bone in the Johanson—Blizzard syndrome: A CT study. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 8: 580—583.
7. Sérgio Ramos H.F.R. Johanson—Blizzard syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76: 6: 794.
8. Auslander R., Nevo O., Diukman R., Morrad E., Bardicef M., Abramovici H. Johanson—Blizzard syndrome: a prenatal ultrasonographic diagnosis *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1999; 13: 6: 450—452.
9. Barroso K.M.A., Zeite D.F.B., Alves P.M., de Medeiros P.F.V., Godoy G.P. Johanson—Blizzard syndrome. A case study of oral and systemic manifestations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra* 2010; 5: 4: 180—182.