

ОТОАКУСТИЧЕСКАЯ ЭМИССИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Екатерина Сергеевна Гарбарук, Оксана Константиновна Горкина, Павел Владимирович Павлов*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Екатерина Сергеевна Гарбарук — старший научный сотрудник НИЦ ГОУ ВО СПб ГПМУ.
Email: kgarbaruk@mail.ru

Резюме. В клинической практике регистрация ОАЭ используется для объективной оценки функционального состояния слухового анализатора, в том числе наружных волосковых клеток. Данный тест широко используется (1) в скрининговых обследованиях слуха; (2) при дифференциальной диагностике тугоухости. В настоящее время этот метод занял свое твердое место в батарее аудиологических тестов наряду с импедансометрией, регистрацией слуховых вызванных потенциалов, тональной пороговой аудиометрией. Понимание тонких процессов, происходящих в улитке при передаче акустических стимулов и приводящих к генерации ОАЭ, важны для анализа причин отсутствия ОАЭ, при постановке диагноза, при выборе тактики лечения и методов (ре)абилитации тугоухости. В данном обзоре представлено современное представление возникновения слуховых ощущений, а также дано описание разных классов и особенностей регистрации ОАЭ.

Ключевые слова: отоакустическая эмиссия, орган Корти, аудиологический скрининг новорожденных, тугоухость

OTOACOUSTIC EMISSIONS: FUNDAMENTAL PRINCIPLES AND CLINICAL APPLICATION (LITERATURE REVIEW)

© *Ekaterina S. Garbaruk, Oksana K. Gorkina, Pavel V. Pavlov*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Ekaterina S. Garbaruk — senior researcher NITS SPb GPMA. Email: kgarbaruk@mail.ru

Abstract In clinical practice otoacoustic emission (OAE) tests are used to determine cochlear status, specifically hair cells function. This test is widely used in (1) hearing screening; (2) differentiation between the sensory and neural components of sensorineural hearing loss. Today, this is one of the main tests applied in audiological diagnostics along with impedancemetry, pure tone audiometry, auditory evoked potentials. Understanding the subtle processes that occur in the cochlea during the transmission of acoustic stimuli which generate OAEs is significant for analysis of the reasons of OAEs absence. It is crucial for both accurate diagnosis and choosing treatment, (re)habilitating approach for hearing impaired people. Contemporary understanding of the occurrence of auditory sensations as well as the description of various types of OAEs and their clinical application are presented in the review.

Key words: otoacoustic emission, organ of Corti, newborn hearing screening, hearing loss.

В 1978 г. английский ученый Д. Кемп (D. Kemp) впервые описал феномен, получивший название «отоакустическая эмиссия». Отоакустическая эмиссия (ОАЭ) — это чрезвычайно слабые звуковые колебания, генерируемые улиткой, которые могут быть зарегистрированы в наружном слуховом проходе при помощи высокочувствительного микрофона.

ОАЭ является результатом тонких процессов, происходящих в улитке при прохождении звуковых стимулов через слуховой анализатор. Акустическая энергия передается к улитке через колебательные движения стремечка у овального окна. Возникают колебания жидкостных сред улитки, а затем колебания базилярной мембраны. Бегущая волна берет начало от основания улитки и распространяется по направлению к апикальному концу. Наличие градиента механических свойств базилярной мембраны (изменение массы и жесткости вдоль длины улитки) обеспечивает зависимость местоположения максимума амплитуды колебаний базилярной мембраны от частоты акустического стимула. Базальный отдел оптимально отвечает на высокочастотную стимуляцию, апикальный конец отвечает только на низкочастотную стимуляцию. Сигналы с частотой 500 Гц и ниже у человека проходят вдоль всей улитки и затухают в области геликотремы. Текториальная мембрана колеблется одновременно со смещением базилярной мембраны. Однако из-за различий в структуре и типе фиксации этих мембран колебания происходят вокруг различных осей, что приводит к возникновению тангенциальных сил, воспринимаемых стереоцилиями наружных волосковых клеток (НВК), закрепленных на текториальной мембране.

Поверхности рецепторных клеток и их стереоцилии находятся в среде с высоким содержанием ионов калия и низким содержанием ионов натрия. Срединная лестница имеет положительный потенциал, составляющий около +80 мВ, а потенциал покоя волосковых клеток составляет примерно -40–60 мВ. Соответственно разность потенциалов составляет от 120 до 140 мВ [2]. Следует отметить, что величина эндокохлеарного потенциала улитки чрезвычайно чувствительна к недостатку кислорода, ототоксическим препаратам [2; 3].

При сгибании стереоцилий в сторону сосу-дистой полоски происходит деполяризация наружных волосковых клеток. Деполяризация связана с открытием механочувствительных ионных каналов, расположенных в верхних частях стереоцилий [8; 13]. Существующая сеть

перекрестных связей между соседними стереоцилиями обеспечивает быстрое синхронное открытие ионных каналов. Под действием разности потенциалов, существующей между рецепторной клеткой и окружающей средой, через ионные каналы в волосковую клетку устремляется поток ионов калия, вызывающий деполяризацию рецепторной клетки. Деполяризация НВК приводит к изменению конформации белка престина, расположенного в клеточной мембране НВК [19]. Это, в свою очередь, приводит к изменению размеров белка и, следовательно, к изменению размеров клеточной мембраны. НВК становится короче и толще. При отклонении стереоцилий в обратную сторону происходит закрытие ионных каналов и гиперполяризация НВК, в ответ на которую клетка становится длиннее и уже. Объем клетки сохраняется неизменным. Т.о. реакция НВК на деполяризацию/гиперполяризацию является активной и выражается в изменении длины НВК. Это свойство называется электромотильностью [6].

Благодаря прочному соединению через опорные клетки с базилярной мембраной механические изменения длины НВК передаются на базилярную мембрану, раскачивая ее сильнее в области частотного резонанса. При увеличении амплитуды колебаний базилярной мембраны стереоцилии внутренних волосковых клеток (ВВК) начинают соприкасаться с текториальной мембраной, сгибаться и происходит возбуждение ВВК [6; 8; 18]. Процесс деполяризации ВВК происходит сходным образом с НВК. Деполяризация ВВК приводит к открытию ионных каналов, расположенных на латеральных сторонах клеточной мембраны. По этим каналам ионы кальция проникают в ВВК, вызывая высвобождение нейромедиатора в афферентном синапсе. Предполагается, что нейромедиатором служит глутамат [9; 13]. Количество нейромедиатора зависит от степени деполяризации, т.е. зависит от интенсивности стимула. Происходит иннервация афферентных волокон слухового нерва.

ВВК функционируют главным образом как сенсорные рецепторы. Их основная роль — превращение акустического сигнала в электрохимический. Деполяризация ВВК приводит к возбуждению афферентных волокон слухового нерва и, следовательно, передачи акустической информации в центральную нервную систему. Эта роль ВВК подтверждается и большим количеством афферентных окончаний (95%), с которыми ВВК имеют синаптические контакты [2; 8].

Основная роль НВК состоит в усилении стимула через электромеханическую обратную

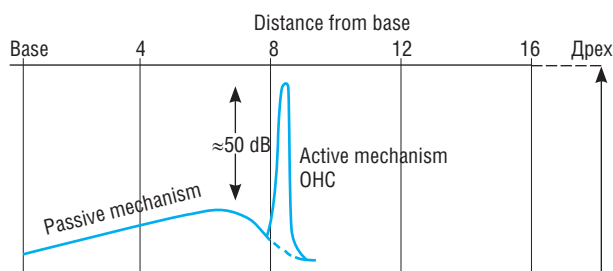


Рис. 1. Вклад активного механизма в колебания базилярной мембраны [14]

связь. Именно благодаря активному механизму, в основе которого лежит электромотильность НВК, обеспечивается высокая чувствительность и частотная избирательность улитки [8; 16]. Значение активного механизма схематически изображено на рис. 1.

Измерения в настроечных кривых слухового нерва при различных повреждениях рецепторного аппарата улитки также подчеркивают специфические роли ВВК и НВК (рис. 2).

Слева на рис. 2 приведены схематическое изображение повреждения стереоцилий ВВК при сохраненных НВК и связанные с этим типом повреждения изменения в настроечных кривых. Видно, что увеличены пороги и верхушечной, и нижней пологой частей относительной настроечной кривой в норме, но при этом острота кривой осталась неизменной. Совсем другие изменения происходят с настроечными кривыми при повреждении НВК с сохраненными ВВК. Эти данные приведены на правой половине рис. 2. Порог верхушечной части кривой значительно увеличен и обострение настроечной кривой отсутствует [18].

В основе генерации этих звуковых колебаний лежит явление электромотильности наружных волосковых клеток. Активные движения НВК передаются базилярной мембране, и возникают обратно направленные бегущие волны, достигающие подножной пластины стремени и приводящие к колебаниям цепи слуховых косточек, барабанной перепонки, воздушного столба в наруж-

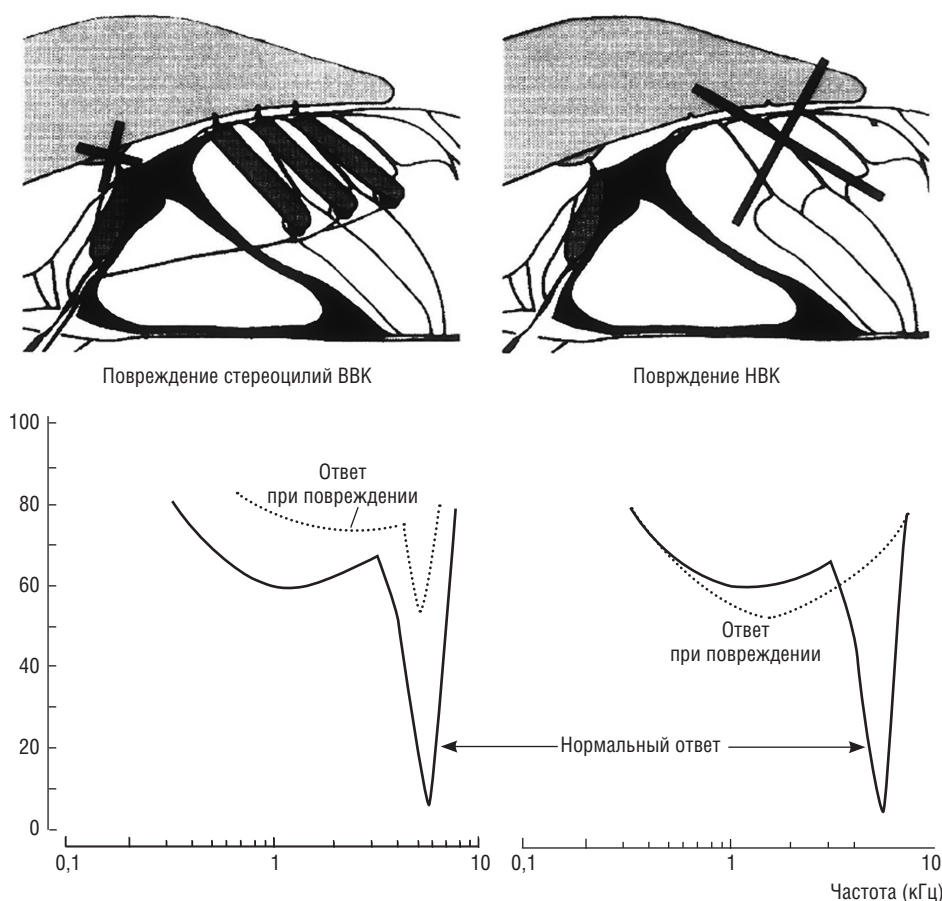


Рис. 2. Схематическое изображение повреждений рецепторного отдела улитки и связанных с ними изменений в настроечных кривых волокон слухового нерва. По оси абсцисс частота (кГц), по оси ординат звуковое давление (дБ УЗД) [по: 18]

ном слуховом проходе. Т.о. отоакустическая эмиссия является побочным продуктом уникального механизма, известного как «кохлеарный усилитель» [11]. Следует помнить, что для передачи механической энергии от НВК на базилярную мембрану необходимо прочное соединение НВК с опорными клетками, с базилярной мембраной, стереоцилий НВК с текториальной мембраной. Наиболее прочным это соединение является в основном завитке улитки и ослабевает по направлению к вершущке [6]. Именно этот факт объясняет невозможность зарегистрировать ОАЭ в низкочастотном диапазоне (ниже 500 Гц).

Различают спонтанную и вызванную ОАЭ. Спонтанная отоакустическая эмиссия (СОАЭ) может быть зарегистрирована в наружном слуховом проходе человека в отсутствии звуковой стимуляции.

Вызванная ОАЭ регистрируется в ответ на звуковую стимуляцию и в зависимости от подаваемого стимула подразделяется на несколько подтипов:

1. задержанную вызванную ОАЭ (ЗВОАЭ);
2. ОАЭ на частоте продукта искажения (ОАЭПИ);
3. ОАЭ на частоте стимуляции.

ЗАДЕРЖАННАЯ ВЫЗВАННАЯ ОТОАКУСТИЧЕСКАЯ ЭМИССИЯ

ЗВОАЭ представляет собой акустический сигнал, регистрируемый в наружном слуховом проходе, после предъявления широкополосного щелчка. ЗВОАЭ — это звуковые колебания различной частоты, возникающие через 6–8 мс после начала стимула и продолжающиеся в течение 20–30 мс [4].

В качестве стимула предъявляется широкополосный щелчок при этом ответ — регистрируемая ЗВОАЭ — обладает частотно-специфической информацией о состоянии улитки. Это обеспечивается тонотопической организацией улитки. Использование быстрого Фурье преобразования при обработке ответа позволяет разделить отклик на различные частотные полосы и таким образом выделить ответы от различных частей улитки.

ЗВОАЭ с наибольшей амплитудой регистрируется в речевом диапазоне частот от 1 кГц до 4 кГц. У новорожденных и маленьких детей можно зарегистрировать ЗВОАЭ на частотах 6–7 кГц, у большинства нормально слышащих

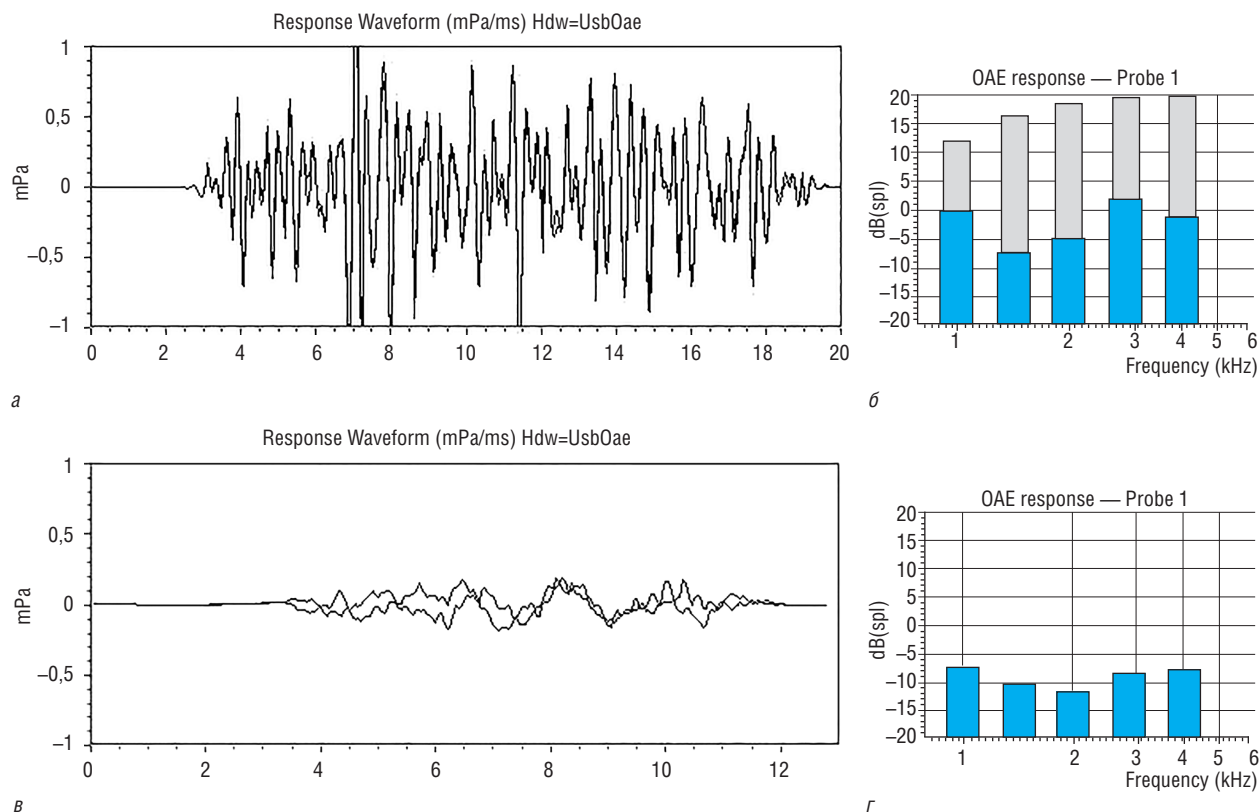


Рис. 3. Пример регистрации ЗВОАЭ: (а), (б) ЗВОАЭ соответствует норме; (в), (г) ЗВОАЭ отсутствует. (а), (в) — осциллограмма ответа: по оси ординат амплитуда ответа в мПа, по оси абсцисс время от начала стимула в мсек; (б), (г) — частотный анализ ЗВОАЭ (после Фурье преобразования): по оси абсцисс частота в кГц, по оси ординат амплитуда ответа в дБ УЗД. Черным цветом обозначена ЗВОАЭ, серым цветом — фоновый шум

взрослых ЗВОАЭ на частотах более 4 кГц не регистрируется или ее амплитуда не превышает 3 дБ. Амплитуда ЗВОАЭ у детей более чем на 10 дБ превышает амплитуду ЗВОАЭ, регистрируемую у взрослых, кроме того, амплитуда ЗВОАЭ меньше у мужчин и при отведении от левого уха [7; 11].

ОТОАКУСТИЧЕСКАЯ ЭМИССИЯ НА ЧАСТОТЕ ПРОДУКТА ИСКАЖЕНИЯ

При сохранной кохлеарной функции ОАЭ генерируется не только на щелчок, но и на тональные стимулы. Второй метод регистрации ОАЭ, получивший широкое клиническое применение, называется отоакустической эмис-

сией на частоте продукта искажения. Нелинейное интермодуляционное искажение двух тональных стимулов приводит к генерации нескольких новых частотных компонентов, которые могут быть зарегистрированы в наружном слуховом проходе. Данные ответы являются нелинейными, так как частоты ответов не присутствуют в стимуле. Более низкая частота стимула обозначается как f_1 , ее интенсивность I_1 , а тон более высокой частоты — f_2 с интенсивностью I_2 . Предполагается, что источником генерации служит область базилярной мембраны, в которой происходит наложение двух бегущих волн исходных тональных стимулов. В этой области генерируются бегущие волны с новыми частотами, меньшими чем f_1 (продукты иска-

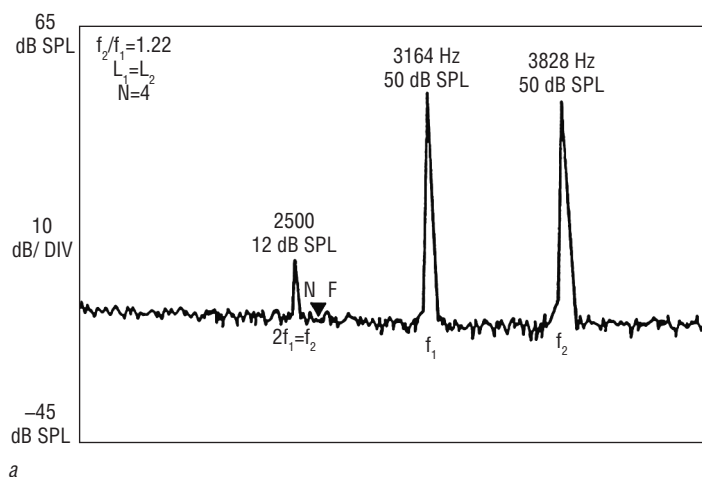


Рис. 4. (а) Иллюстрация регистрации ОАЭПИ у нормально слышащего взрослого. f_1 , f_2 — подаваемые стимулы, $2f_1 - f_2$ — регистрируемый ответ на частоте 2,5 кГц, интенсивностью 12 дБ УЗД; N F — фоновый шум [13]

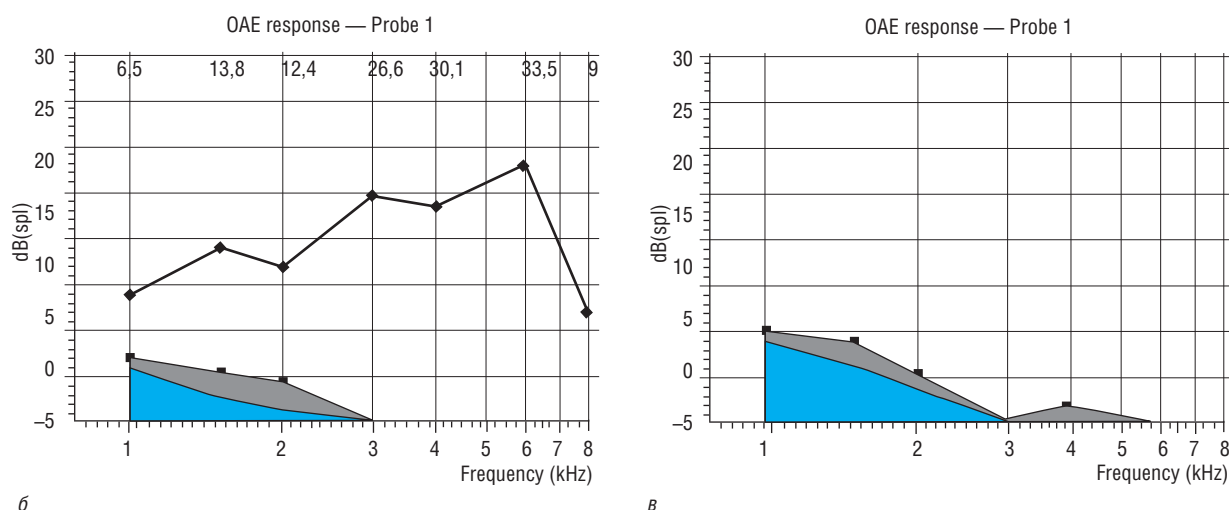


Рис. 4 (б), (в) пример регистрации ОАЭПИ в виде ДР-граммы. (б) ОАЭПИ соответствует норме, (в) ОАЭПИ отсутствует. Черные точки, соединенные линией — ответ на частоте $2f_1 - f_2$, в качестве референтной частоты при построении использовалась f_2 , серая заштрихованная область соответствует фоновому шуму. По оси абсцисс отложена частота в кГц, по оси ординат амплитуда в дБ УЗД

жения), которые распространяются по направлению к апикальному концу и вызывают смещение базилярной мембраны. Частоты продуктов искажения удовлетворяют уравнению $f_{DP} = f_1 + n(f_2 - f_1)$, где n — любое целое число [11; 17; 18].

Наиболее амплитудным ответом является ответ на частоте $2f_1 - f_2$. Именно этот ответ используется в клинической практике в качестве индикатора кохлеарного статуса.

СПОНТАННАЯ ОТОАКУСТИЧЕСКАЯ ЭМИССИЯ

Пока нет точно ответа на вопрос о механизме генерации СОАЭ. Существует гипотеза, что СОАЭ генерируется от небольших структурных нерегулярностей в улитке, таких как, например, четвертый дополнительный ряд НВК [12; 17]. В большинстве случаев у взрослых СОАЭ регистрируется в частотном диапазоне от 1 кГц до 2 кГц. У детей и новорожденных СОАЭ регистрируется в более высоком частот-

ном диапазоне от 3 до 4 кГц. Считается, что СОАЭ регистрируется приблизительно у 60% взрослых лиц с нормальным слухом. При этом СОАЭ регистрируется чаще у женщин и при отведении с правого уха. У младенцев и детей младшего возраста СОАЭ присутствует чаще, чем у взрослых (приблизительно у 80% детей) и отличается большим количеством регистрируемых пиков, большей амплитудой СОАЭ [3; 4; 7]. Наличие СОАЭ говорит о сохранности слуховой чувствительности, по крайней мере, на частотах близких к частоте, на которой регистрируется СОАЭ.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТОАКУСТИЧЕСКУЮ ЭМИССИЮ

ОАЭ чрезвычайно чувствительна к состоянию наружного и среднего уха. Аномалии строения, наличие серных пробок в наружном слуховом проходе, отита, тубоотита и другие патологические состояния наружного или среднего уха может привести к отсутствию ОАЭ.

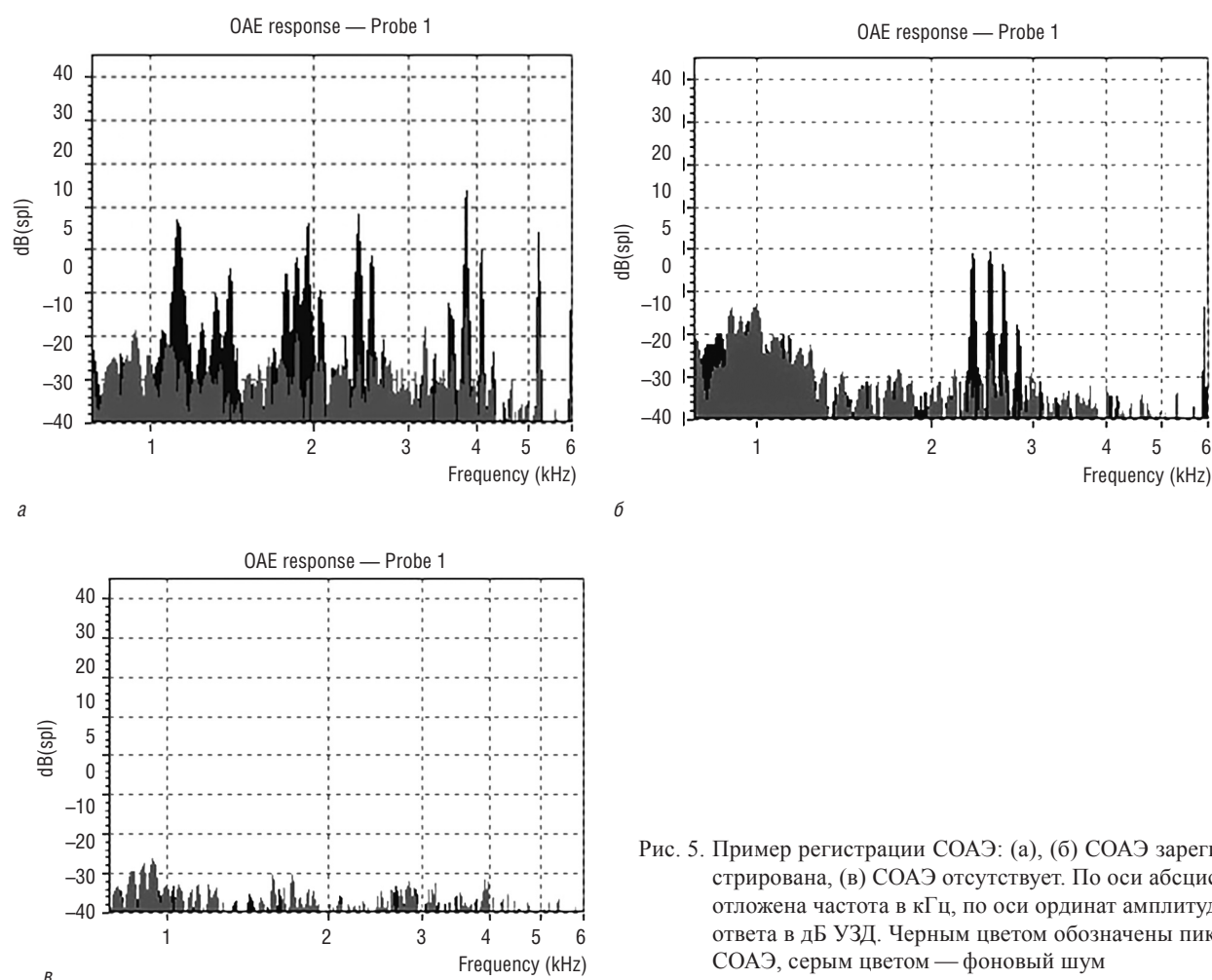


Рис. 5. Пример регистрации СОАЭ: (а), (б) СОАЭ зарегистрирована, (в) СОАЭ отсутствует. По оси абсцисс отложена частота в кГц, по оси ординат амплитуда ответа в дБ УЗД. Черным цветом обозначены пики СОАЭ, серым цветом — фоновый шум

ОАЭ подвержена воздействию гипоксии, ототоксических препаратов, шума [5; 7; 11].

ЗВОАЭ, СОАЭ не регистрируются при повышении порогов свыше 25–30 дБ нПС. ОАЭПИ при уровне стимуляции $I_1=I_2=70$ дБ УЗД не регистрируется при повышении порогов свыше 40–45 дБ нПС, а при уровне стимуляции $I_1=65$ дБ УЗД, $I_2=55$ дБ УЗД ОАЭПИ не регистрируется при повышении порогов свыше 25–30 дБ нПС [4; 11; 15; 17].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОТОАКУСТИЧЕСКОЙ ЭМИССИИ

Благодаря своей высокой чувствительности к кохлеарной патологии регистрация отоакустической эмиссии приобрела широкое применение как в скрининговых, так и в диагностических исследованиях слуха. В клинической практике используют методы регистрации как ЗВОАЭ, так и ОАЭПИ. В составе комплексной батареи тестов применение ОАЭ позволяет дифференцировать сенсорную и невральную формы тугоухости, что позволяет точно формулировать диагноз, на основании которого выбирается дальнейшая тактика лечения и (ре)абилитации.

Повсеместное применение отоакустическая эмиссия получила в программах аудиологических скринингов новорожденных. ОАЭ может быть зарегистрирована уже в первые часы жизни ребенка. Процедура регистрации занимает всего несколько минут. Однако к недостаткам аудиологического скрининга с использованием ОАЭ можно отнести, первое, достаточно сильную зависимость регистрации ОАЭ от функционального состояния звукопроводящего аппарата. Второе, ОАЭ генерируется НВК и отражает микромеханические процессы в органе Корти, и не позволяет выявлять ретрокохлеарную патологию. На практике ретрокохлеарная патология редко выявляется в популяции здоровых новорожденных. Это соображение в сочетании с экономическими факторами делает регистрацию ОАЭ высоко эффективным инструментом для всеобщего аудиологического скрининга новорожденных в родильных домах. Однако, при проведении аудиологических скринингов в отделениях патологии новорожденных, при наличии у новорожденного неврологических расстройств, патологии ЦНС необходимо использовать в качестве скринингового метода регистрацию слуховых вызванных потенциалов в сочетании с ОАЭ [4; 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтман Я.А., Таварткиладзе Г.А. Руководство по аудиологии. М.: ДМК Пресс; 2003.
2. Пальчун В.Т., Левина Ю.В., Мельников О.А. Отоакустическая эмиссия: исследование нормы. Вестник оториноларингологии. 1999; 1: 5–9.
3. Альтман Я.А. ред. Слуховая система. Л.: Наука; 1990.
4. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина; 2013.
5. Bohne B., Harding G.W., Lee S.C. Death pathway in noise-damaged outer hair cells. *Hearing Research*. 2007; 223(1–2): 61–70.
6. Brownell W.E. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear and Hearing*.-1990; 11(2): 82–92.
7. Dhar S., Hall J.W. Otoacoustic Emissions: Principles, Procedures, and Protocols. 2nd Edition. Plural Publishing; 2018.
8. Fettiplace R., Hackney C.M. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature reviews. Neurosci.* 2006; 7(1): 19–29.
9. Furness D.N., Lawton D.M. Comparative distribution of glutamate transporters and receptors in relation to afferent innervation density in the mammalian cochlea. *J. Neurosci.* 2003; 23(36): 11296–304.
10. Joint committee on infant hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007; 120(4): 898–921.
11. Kemp D.T. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British Medical Bulletin*. 2002; 63: 223–241.
12. Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K. Otoacoustic emissions: basic studies in mammalian models. In *Active processes and otoacoustic emissions in hearing*. Springer; 2008.
13. Moller A.R. Hearing: its physiology and pathophysiology. San Diego: Academic Press; 2000.
14. Pujol R. Maturation of the human cochlea. *Series in Audiology*. 2007; 1: 5–11.
15. Robinette RM, Glatke T. (eds). Otoacoustic emissions — clinical applications, 2nd edn. New York: Thieme; 2002.
16. Robles L., Ruggero M.A. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol. Rev.* 2001; 81(3): 1305–52.
17. Shaffer L.A., Withnell R.H., Dhar S., et al. Sources and mechanisms of DPOAE generation: implications for the prediction of auditory sensitivity. *Ear and Hearing*. 2003; 24(5): 367–379.
18. Ulfendahl M. Mechanical responses of the mammalian cochlea. *Prog Neurobiol.* 1997; 53(3): 331–380.
19. Zheng J., Shen W., He D., Long K.B., Madison L.D., Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*. 2000; 405: 149–155.

REFERENCES

1. Altman Y.A., Tavartkiladze G.A. Rukovodstvo po audiologii. [Handbook on audiology]. M.: DMK Press; 2003. (in Russian).
2. Pal'chun V.T. Levina Yu.V. Mel'nikov O.A. Otoakusticheskaya emissiya: issledovaniye normy. [Otoacoustic emissions: normative study]. Vestnik Otorinolaringologii. 1999; 1: 5–9. (in Russian).
3. Altman Y.A. red. Slukhovaya sistema. [Auditory system]. L.: Nauka; 1990. (in Russian).
4. Tavartkiladze G.A. Rukovodstvo po klinicheskoy audiologii. [Handbook on clinical audiology]. M.: Meditsina; 2013. (in Russian).
5. Bohne B., Harding G.W., Lee S.C. Death pathway in noise-damaged outer hair cells. Hearing Research. 2007; 223(1–2): 61–70.
6. Brownell W.E. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. Ear and Hearing. 1990; 11(2): 82–92.
7. Dhar S., Hall J.W. Otoacoustic Emissions: Principles, Procedures, and Protocols. 2nd Edition. Plural Publishing; 2018.
8. Fettiplace R., Hackney C.M. The sensory and motor roles of auditory hair cells. Nature reviews. Neurosci. 2006; 7(1): 19–29.
9. Furness D.N., Lawton D.M. Comparative distribution of glutamate transporters and receptors in relation to afferent innervation density in the mammalian cochlea. J. Neurosci. 2003; 23(36): 11296–304.
10. Joint committee on infant hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics. 2007; 120(4): 898–921.
11. Kemp D.T. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. British Medical Bulletin. 2002; 63: 223–241.
12. Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K. Otoacoustic emissions: basic studies in mammalian models. In Active processes and otoacoustic emissions in hearing. Springer; 2008.
13. Moller A.R. Hearing: its physiology and pathophysiology. San Diego: Academic Press; 2000.
14. Pujol. R. Maturation of the human cochlea. Series in Audiology. 2007; 1: 5–11.
15. Robinette RM, Glatke T. (eds). Otoacoustic emissions — clinical applications, 2nd edn. New York: Thieme; 2002.
16. Robles L., Ruggero M.A. Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol. Rev. 2001; 81(3): 1305–52.
17. Shaffer L.A., Withnell R.H., Dhar S., et al. Sources and mechanisms of DPOAE generation: implications for the prediction of auditory sensitivity. Ear and Hearing. 2003; 24(5): 367–379.
18. Ulfendahl M. Mechanical responses of the mammalian cochlea. Prog Neurobiol. 1997; 53(3): 331–380.
19. Zheng J., Shen W., He D., Long K.B., Madison L.D., Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. Nature. 2000; 405: 149–155.