

Аудиторные нейропатии (заболевания профиля аудиторных нейропатий): подходы к диагностике и реабилитации

Д.м.н., проф. Г.А. ТАВАРТКИЛАДЗЕ

¹Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования ФМБА России (дир. — д.м.н., проф. Г.А. Таварткиладзе), Москва, Россия 117513; ²кафедра сурдологии (зав. — проф. Г.А. Таварткиладзе) РМАПО Минздрава России (ректор — акад. РАМН, проф. Л.К. Мошетова), Москва, Россия 123395

Auditory neuropathy (auditory neuropathy spectrum disorders): the approaches to diagnostics and rehabilitation

G.A. TAVARTKILADZE

Russian Research and Practical Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Russian Medico-Biological Agency, Moscow, Russia 117513; Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia 123395

Аудиторные нейропатии (заболевания профиля аудиторных нейропатий) могут быть обусловлены дисфункцией внутренних волосковых клеток и/или синапса между волосковой клеткой и волокном слухового нерва, либо патологией самого слухового нерва. Результаты реабилитации этих пациентов во многом определяются локализацией патологического процесса. В настоящее исследование были включены 82 пациента с аудиторными нейропатиями. Анализировали аудиологические данные и результаты реабилитации, полученные у всех пациентов, а также данные, приведенные в публикациях последних лет. Объективное аудиологическое исследование включало электрокохлеографию, регистрацию отоакустической эмиссии, коротколатентных и длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов. У 82 пациентов были зарегистрированы высокоамплитудный микрофонный потенциал и задержанная вызванная отоакустическая эмиссия. У 17 пациентов (20,7%) отоакустическая эмиссия со временем исчезла, однако микрофонный потенциал оставался стабильным. Было отмечено, что результаты электроакустической коррекции у пациентов, у которых регистрировались длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы, были достоверно лучше. Результаты кохлеарной имплантации во многом определялись локализацией патологического процесса: хорошие результаты были получены у пациентов с высокоамплитудным суммационным потенциалом с удлиненным латентным периодом и регистрируемыми коротколатентными слуховыми вызванными потенциалами на электрическую стимуляцию (пресинаптическая локализация), в то время как у пациентов с нормальным суммационным потенциалом, патологическим потенциалом действия слухового нерва и отрицательным результатом при регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов на электрическую стимуляцию (постсинаптическая локализация) результаты имплантации были неудовлетворительными. Подчеркивается, что дополнительная информация, способствующая категоризации патологического процесса, может быть получена при определении генов, ответственных за развитие аудиторных нейропатий.

Ключевые слова: аудиторная нейропатия, микрофонный потенциал, отоакустическая эмиссия, кохлеарная имплантация.

Auditory neuropathies (auditory neuropathy spectrum disorders, ANSD) may be a consequence of dysfunction of inner hair cells and/or of synapses between these cells and auditory nerve fibers. Another cause of these disorders is supposed to be pathological changes in the auditory nerve itself. The outcome of the rehabilitative treatment of the patients presenting with this disorder depends on the quality of diagnosis and precise location of the pathological process. The present study involved 82 patients with auditory neuropathies. The audiological data obtained in the course of this work were compared with the results of other authors published during the recent years. The objective audiological examination included electrocochleography, registration of auditory brainstem response (ABR) and otoacoustic emission of short-latency and long-latency evoked auditory nerve action potentials. High-amplitude cochlear microphonic and transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) potentials were recorded in 82 patients. In 17 (20.7%) patients, otoacoustic emission disappeared in the course of time even though the microphonic potential remained stable. It was shown that the results of electrical acoustic correction in the patients exhibiting long-latency evoked auditory action potentials and positive ABR to electrical stimulation (positive promontory test) were better than in the remaining cases. The outcome of cochlear implantation to a large extent depended on the localization of the pathological process. Specifically, the results of the treatment of the patients with high-amplitude summation potentials, prolonged latency, and positive auditory action potentials in response to electrical stimulation (typical of pre-synaptic localization of the pathological process) were better than in the patients with normal summation potentials, pathological auditory nerve action potentials, TEOAE, and negative ABR to electrical stimulation (indicative of post-synaptic localization of the pathological process). In the latter group of patients, the results of cochlear implantation were far from being satisfactory. It is concluded that additional information facilitating categorization of the pathological process can be obtained by the identification of the genetic mutations responsible for the development of auditory neuropathies.

Key words: auditory neuropathy, cochlear microphonic potential, otoacoustic emission, cochlear implantation.

Принятые сокращения:

АН	—	аудиторные нейропатии,
ОАЭ	—	отоакустическая эмиссия,
КСВП	—	коротколатентные слуховые вызванные потенциалы,
ВВК	—	внутренние волосковые клетки,
НВК	—	наружные волосковые клетки,
МП	—	микрофонный потенциал.

Аудиторные нейропатии (заболевания профиля аудиторных нейропатий) (АН) являются одной из наиболее интригующих и сложных патологий как для диагностики, так и для выбора метода реабилитации. Несмотря на то, что в последнее время данная патология привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов, первые статьи, посвященные АН, относятся к 1996 г. [1, 2]. Сегодня во всем мире под наблюдением находятся тысячи пациентов с АН, и число их увеличивается с каждым годом. По данным G. Rance [3] и T. Picton [4], порядка 10% детей, родившихся с сенсоневральной тугоухостью, могут иметь АН. Этот показатель повышается до 15–20% у детей с выраженной степенью тугоухости [5].

Основным клиническим проявлением АН является сенсоневральное снижение слуха разной выраженности (от умеренного до глухоты) с сохранной функцией наружных волосковых клеток. У больных регистрируется отоакустическая эмиссия (ОАЭ), но отсутствуют коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП).

К АН относят функциональные нарушения или патологические изменения в периферическом отделе слухового анализатора (в функциональном комплексе, сформированном внутренними волосковыми клетками (ВВК), нейронами спирального ганглия и синапсами 1-го порядка между ВВК и улитковым нервом). При этом в качестве патофизиологической модели рассматриваются нарушения временной суммации разрядов первичных афферентов.

К основным этиологическим факторам, лежащим в основе развития АН, относятся генетическая и митохондриальная патология [6, 7], вес при рождении менее 1500 г, неонатальная гипербилирубинемия (более 350 мкмоль/л) [8], врожденные пороки развития; асфиксия при родах и пр. [9, 10].

Диагноз «аудиторная нейропатия» используется для описания нарушений слуха, обусловленных дисфункцией ВВК или синапсов между ВВК и волокнами слухового нерва наследственной природы и/или дисфункцией непосредственно слухового нерва. Патология ВВК (аналогичная карбоплатиновой интоксикации у экспериментальных животных) или их синапсов с нервными волокнами выражается в отсутствии КСВП.

Процессы демиелинизации в афферентных волокнах 1-го типа сопровождаются подавлением генерации и распространения ПД в пределах волокна, что в свою очередь ведет к резкому снижению амплитуды КСВП и удлинению ЛП.

Митохондриальная патология сопровождается угнетением синтеза АТФ, энергетическим дефицитом, снижением синхронности разрядов волокон за счет медленного восстановления отдельных нейронов после генерации ПД и резким снижением амплитуды и удлинением ЛП КСВП.

Во всех случаях регистрируются ОАЭ и микрофонный потенциал (МП), определяемый при проведении электрокохлеографии, свидетельствующие о сохранности наружных волосковых клеток (НВК).

Учитывая неточность термина (повреждение ВВК — патология нерва, генетическая природа глухоты, изолированное повреждение нерва при шумовой травме), было принято решение о переименовании аудиторной нейропатии в «аудиторную десинхронизацию» [11].

Дополнительно было предложено подразделение АН на подтипы [12]:

тип 1 — пресинаптический (локализация процесса до места генерации ПД — немиелинизированная, дистальная часть слухового нерва);

тип 2 — постсинаптический (проксимальная часть слухового нерва).

В 2008 г. терминология была пересмотрена с учетом локализации патологического процесса [13]. При вовлечении в процесс слухового нерва и сохранности внутренних волосковых клеток и синапсов было предложено обозначать патологию как заболевание слухового нерва, а при сохранности слухового нерва и поражении синапса — как заболевание слухового синапса. Однако учитывая сложность четкого выделения подтипов, принципиальное значение приобретает проведение дополнительных исследований.

На Международном симпозиуме по аудиологическому скринингу, проходившем в 2008 г. в Комо (Италия) [14], было принято решение переименовать эту патологию в «заболевание профиля аудиторных нейропатий». Сохранение в термине словосочетания «аудиторная нейропатия» было обусловлено следующим:

- распространенность термина;
- наличие спектра тугоухости от незначительной степени снижения слуха до глухоты;
- введение термина «спектр» позволило распространить его не только на патологию нерва, но и на ВВК и синапс.

Характерными для АН симптомами являются:

- незначительные проблемы со слухом и пониманием речи или их отсутствие при патологических аудиологических тестах;
- нарушение разборчивости речи (особенно в шуме) при нормальных порогах слуха (**рис. 1**);
- флюктуирующая тугоухость;
- функциональная глухота.

На фоне снижения слуха регистрируются ОАЭ и микрофонный потенциал (МП), однако отсутствуют КСВП

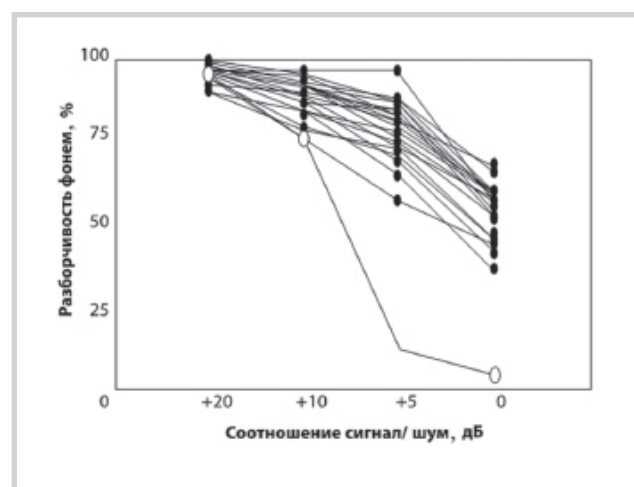


Рис. 1. Разборчивость фонем в шуме в норме и у больного с аудиторной нейропатией.

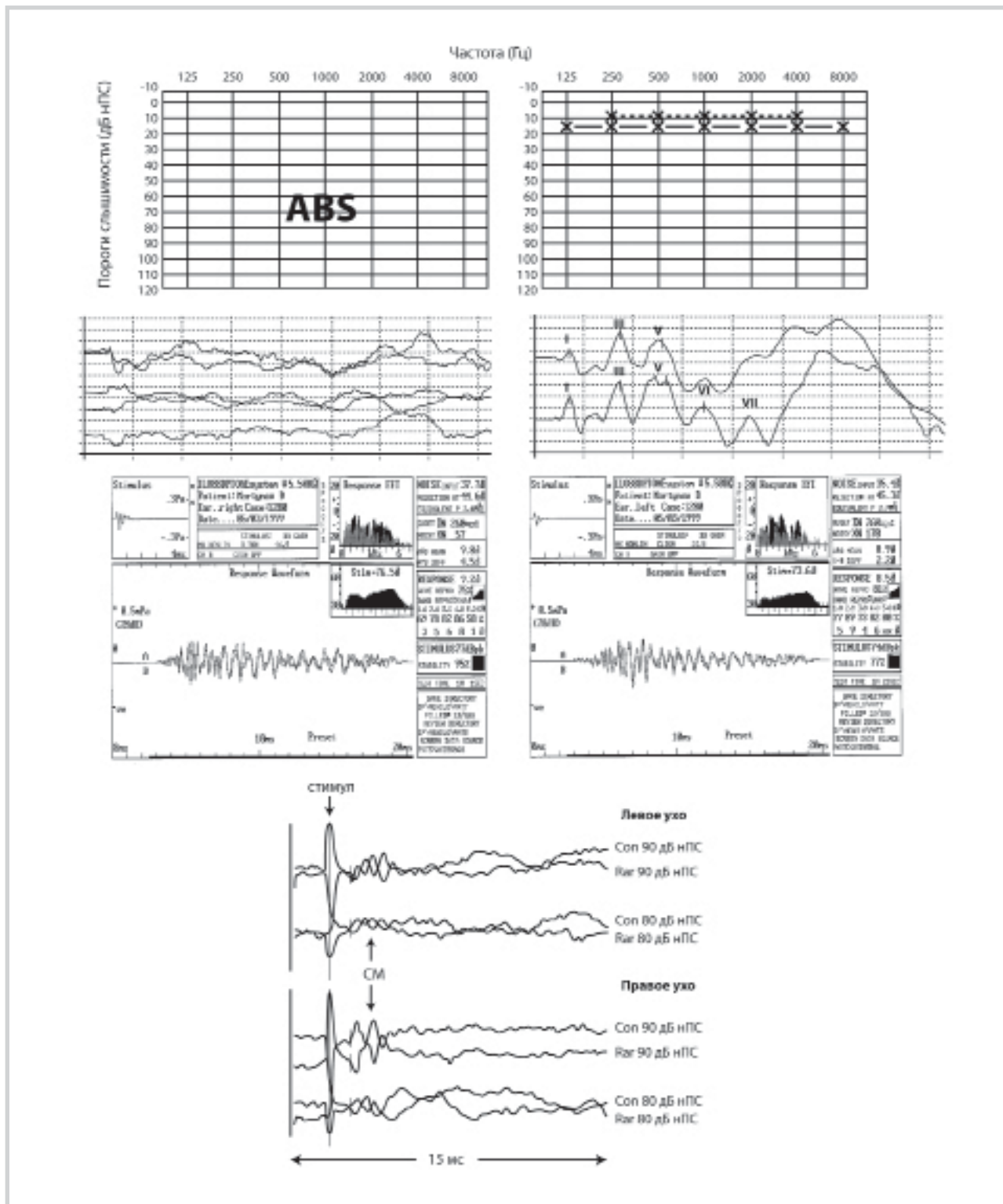


Рис. 2. Данные тональной аудиометрии, регистрации КСВП, ОАЭ и микрофонного потенциала у больного с односторонней ауди- торной нейропатией.

или регистрируются патологические КСВП (рис. 2) [15–18]. У 90–95% больных не регистрируются рефлексы стремной мышцы [19].

Характерным для АН является то, что ОАЭ у детей может исчезнуть со временем [2], в то же время МП сохраняется, а пороги слышимости не меняются. Этот факт можно

объяснить подавлением сократительной способности НВК или улиткового усилителя. При этом открытым остается вопрос, почему же не меняется амплитуда МП?

МП отражает процессы деполяризации/реполяризации ВК, возникающие в ответ на отклонение стереоцилий [20]. При подавлении деполяризации НВК следовало бы

ожидать подавления МП, которое, однако, не происходит, так как последний не зависит от улиткового усилителя. В наших наблюдениях ОАЭ исчезла при сохранном МП у 17 из 82 пациентов (20,7%).

Существует ряд вопросов, ответы на которые существенно облегчили бы подходы к диагностике и реабилитации данной категории больных.

1. Может ли пациент с отсутствием КСВП, нормальной ОАЭ, нормальными порогами слышимости и нормальной разборчивостью иметь заболевание?

2. Насколько патологическими должны быть КСВП? Имеет ли заболевание пациент со снижением слуха в 25 дБ и порогами КСВП на щелчок 50 дБ?

С целью установления пре- или постсинаптической природы поражения рекомендуется использование транстимпанальной ЭКоГ.

В диагностике выделяются два подхода: 1) тестирование сенсорной функции; 2) тестирование невральная функции.

Тестирование сенсорной функции (ВК) включает регистрацию задержанной вызванной ОАЭ или ОАЭ на частоте продуктов искажения и регистрацию МП.

Для выделения МП рекомендуется регистрация КСВП на щелчки переменной полярности (накопление в отдельные каналы) интенсивностью 80–90 дБ нПС (по отношению к нормальным порогам слышимости), предъявляемые через внутриушные телефоны [21]. С целью дифференциации МП и артефакта стимула рекомендуется переждать звуковод внутриушного телефона: если сигнал является артефактом, то и после пережидания звуковода он сохраняется; если зарегистрирован МП, то он исчезнет [9].

Для тестирования функции слухового нерва также рекомендуется регистрация КСВП на щелчки переменной полярности интенсивностью 80–90 дБ нПС с накоплением в отдельные каналы для исключения неверной интерпретации МП в качестве компонента, также как и при выделении МП. При этом МП будет менять полярность с изменением полярности щелчка, в то время как полярность КСВП будет оставаться неизменной [11].

К дополнительным тестам относятся регистрация рефлекса стремной мышцы (что проблематично у детей) и супрессия ОАЭ контралатеральным шумом [22].

При обследовании детей с АН рекомендуется следующий набор тестов:

- анамнез и консультация педиатра;
- отоскопия, КТ и МРТ улитки и слухового нерва;
- медицинское генетическое исследование;
- офтальмологическое исследование;
- неврологическое исследование.

При определении реабилитационных стратегий рассматриваются три основных принципа: 1) этиология заболевания позволяет определить, является ли патологическое состояние постоянным или преходящим [10, 24, 25], и сделать выбор между медикаментозным или хирургическим лечением либо электроакустической коррекцией; 2) учитывая то, что дети с АН и особенно те, кто находился в палатах интенсивной терапии, относятся к группе риска по сопутствующей патологии, раннее выявление отставания в развитии может оптимизировать дальнейшую тактику реабилитации; 3) у детей с АН могут вторично развиваться внутричерепные и периферические нейропатии.

АН может быть как двусторонней, так и односторонней. У всех детей с АН и особенно тех, у кого имеется од-

ностороннее поражение и отсутствуют анамнестические данные, указывающие на возможность развития АН [26], а также с односторонней аномалией челюстно-лицевого скелета [27] необходимо рассматривать вероятность наличия аплазии или гипоплазии слухового нерва. С этой целью рекомендуется проведение КТ и МРТ.

Следует иметь в виду, что у некоторых детей слуховая функция восстанавливается в течение первых двух лет жизни [10].

У детей в возрасте до 24 мес следует очень осторожно относиться к результатам регистрации КСВП (при их отсутствии). Для принятия решения о реабилитации необходимо динамическое наблюдение!

На основании данных литературы и результатов собственных исследований (82 пациента с АН) можно выделить электрофизиологические показатели, характерные для АН [28, 29]:

1. Наличие высокоамплитудного МП и ОАЭ, отсутствие ПД и КСВП: МП присутствует даже при подавлении ОАЭ. Высокая амплитуда МП обусловлена отсутствием эффекта ослабления со стороны стапедальных рефлексов и медиального оливо-кохлеарного пучка за счет незрелости функции контралатеральной супрессии при недоношенности.

2. Наличие высокоамплитудного положительного суммационного потенциала (СП) с удлиненным латентным периодом (ЛП) указывает на рецепторное, пресинаптическое поражение (до места генерации ПД — немиелинизированная часть слухового нерва), что является показанием для КИ.

Нормальный СП при патологическом ПД и наличии ОАЭ на частоте продуктов искажения указывают на постсинаптическое поражение (нервная дисфункция), вовлекающее проксимальную часть слухового нерва. При этом электрическая стимуляция дистальной части слухового нерва не эффективна.

При регистрации КСВП, как правило, отсутствуют потенциалы на акустическую стимуляцию [30] либо регистрируются патологические КСВП: волна V определяется в 19% наблюдений, волна III и V — в 6%.

Волна V имеет низкую амплитуду, удлиненный ЛП (аналогично КСВП на щелчки околопороговой интенсивности) или представлена рассинхронизированной волной, обычно регистрируемой при стимуляции низкочастотной низкоинтенсивной тональной посылкой.

Особое значение приобретает регистрация КСВП на электрическую стимуляцию (так называемый промониторный тест) [31, 32].

Регистрация нормальных волн КСВП является указанием на пресинаптическое локализацию процесса, что, наряду с высокоамплитудным положительным СП с удлиненным ЛП, свидетельствует о хорошем прогнозе кохлеарной имплантации [33].

Если КСВП на электрическую стимуляцию не регистрируются, то это свидетельствует о дефиците синхронизации нервного ответа и указывает на постсинаптическую локализацию процесса, что в сочетании с наличием суммационного потенциала и ОАЭ на частоте продуктов искажения свидетельствует о плохом прогнозе КИ.

Нередко при отсутствии КСВП регистрируются стационарные слуховые вызванные ответы (несмотря на одни и те же источники их генерации). Причиной этого могут быть: 1) различия в калибровке и эффективных уровнях стимуляции (модулированные тоны/щелчок или

тональный импульс), 2) методика регистрации стационарных ответов обеспечивает выделение менее синхронных реакций, 3) различия в параметрах фильтрации — низкочастотный срез 10 Гц и ниже при регистрации стационарных ответов, 100 Гц и выше — при регистрации КСВП, 4) характеристики преобразователей.

Важно помнить, что пороговая чувствительность и пороги стационарных ответов при АН не коррелируют!

Стационарные слуховые вызванные ответы могут использоваться для оценки передаточной функции временной модуляции, определяя тем самым процессы временной обработки, которые нарушаются при АН.

Дополнительная информация может быть получена при регистрации КСВП на речевые сигналы [34, 35]. Слог «*da*» вызывает комплекс волн, имеющий сходство с временной структурой стимула. Комплекс имеет быстрое начало (представлено волной V), сопровождающееся ответом, следующим за частотой формант гласной.

У больных с АН отсутствует ответ на согласную (волна V). Часть ответа, следующая за частотой, генерируется в ростральной части ствола мозга на уровне верхнеоливарного комплекса субпопуляцией нейронов, способных реагировать на каждый цикл тональной стимуляции (с частотами до 1500 Гц).

Нарушение синхронизации на уровне слухового нерва при АН сопровождается нарушением ответов нейронов ствола мозга.

Корковые ВП: среднелатентный СВП, длиннолатентный СВП, Mismatch Negativity (MMN), P300

При невозможности определить пороги слышимости у детей, а также для определения прогноза реабилитационных мероприятий рекомендуется регистрация СВП коркового происхождения [15, 36, 37]. Больные, у которых регистрировались длиннолатентные СВП и отрицательный потенциал рассогласования (MMN), имели достоверно больший процент распознавания слов и лучшие результаты при использовании усиления [15].

Наличие MMN (рис. 3) указывает на активное кодирование акустических характеристик на корковом уровне, что способствует восприятию речи.

Отсутствие электрически вызванных средне- и длиннолатентных СВП у больных АН коррелирует с ухудшением восприятия речи.

В некоторых случаях возможна также регистрация корковых ВП у больных при отсутствии средне- и коротколатентных СВП (рис. 4), что коррелирует с данными, свидетельствующими о том, что у некоторых больных с отсутствием КСВП сохраняется некоторая способность к различению речи.

У больных с АН отмечается достоверное изменение потенциала N_{100} на большие изменения частоты или интенсивности, чем в контрольной группе. Удлинение ЛП N_{100} также более выражено при АН (больше на низких частотах и больше при изменении интенсивности, чем частоты). Отмечается также более выраженное подавление амплитуды при изменении частоты. Исключение составляют лишь больные с пресинаптической природой АН, у которых амплитуда увеличивается.

Отмеченные изменения характерны как для нарушения временной обработки (низкие частоты), так и для невральная адаптации (высокие частоты).

Из 118 детей с диагностированной АН у 42% была отмечена недоношенность и нахождение в палатах интен-

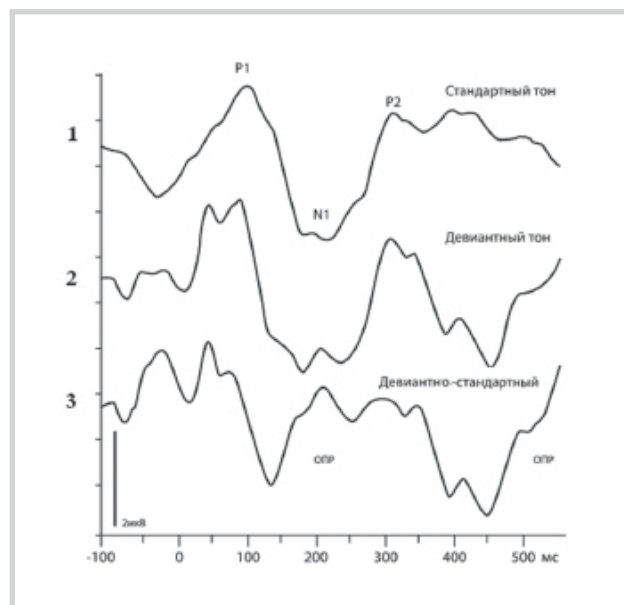


Рис. 3. Регистрация MMN у больного с аудиторной нейропатией.

сивной терапии, искусственная вентиляция легких и гипербилирубинемия [38]. Авторы отметили, что у 2/3 детей, которым была проведена МРТ, имелось по крайней мере одно внутричерепное осложнение, а у 41% — 2 и более внутричерепных осложнений.

Скрининг

При проведении скрининга, основанного на регистрации ОАЭ, АН не выявляются. Это свидетельствует о том, что для повышения эффективности универсального аудиологического скрининга необходимо проведение сочетанной регистрации ОАЭ и КСВП.

В соответствии с рекомендациями Joint Committee of Infant Hearing [39] новорожденным, находящимся в палатах интенсивной терапии более 5 дней, должна проводиться регистрация КСВП.

Учитывая то, что при повышенном уровне билирубина и/или низком весе при рождении может иметь место восстановление слуховой функции [10, 24], для принятия решения о реабилитации (имплантация) необходимо динамическое наблюдение. Кроме того, регистрация КСВП должна проводиться детям, в семье которых имелись нарушения слуха в детстве, а также детям с сенсорными моторными нейропатиями.

Генетические исследования

При невозможности определения локализации поражения при сенсоневральном снижении слуха либо невозможности определения локализации патологического процесса при АН (пре- или постсинаптическое поражение) целесообразно проведение молекулярных генетических исследований на предмет наличия мутаций (особенно при несиндромальной тугоухости). Сегодня известны как минимум 6 генов, ответственных за развитие АН:

1. Мутация гена *DFNB9 (OTOF)* в хромосоме 2p 22–23 ответственна за продукцию белка Otoferlin. Белок локализуется в ВВК [7, 40]. Мутация гена *OTOF* ответственна за множество несиндромальных форм нейропатий [41]. При этом изменения имеют место только в синаптической области ВВК. Otoferlin является сенсором вхождения Ca^{2+} в ВВК из синапса.

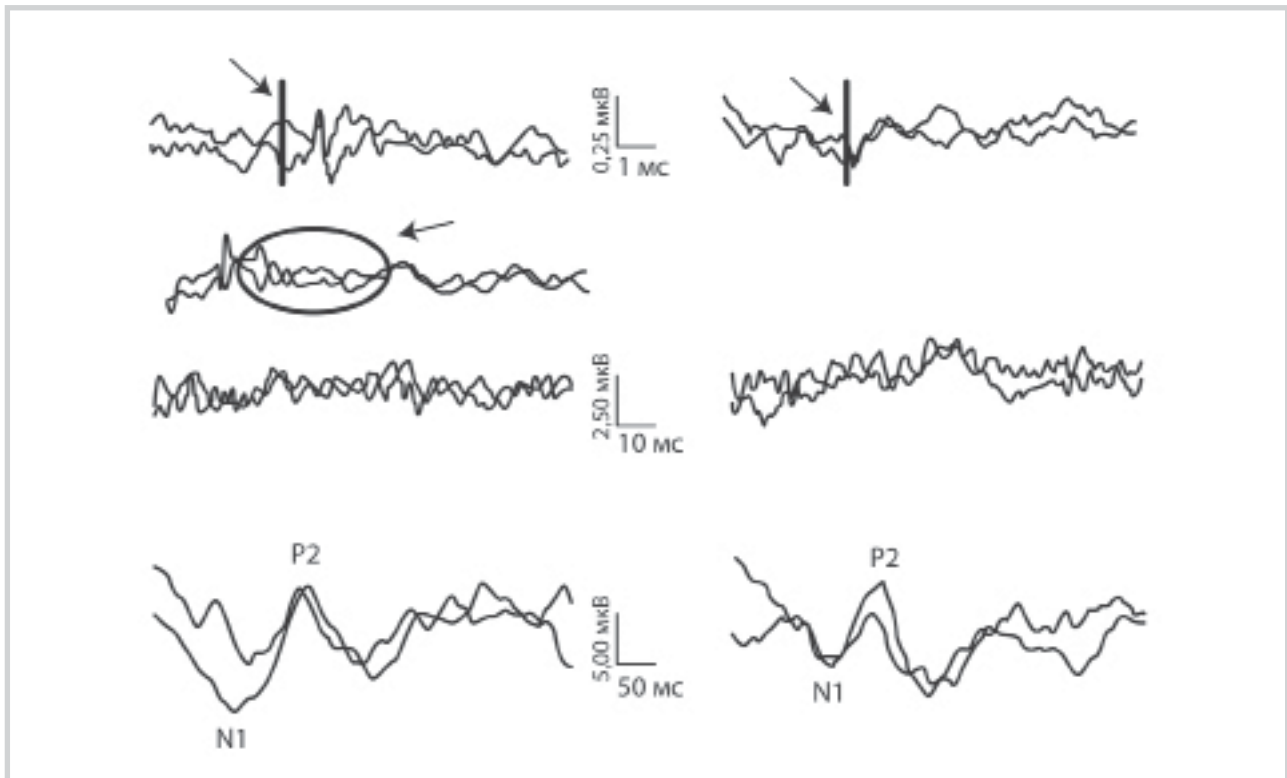


Рис. 4. Регистрация ΔСВП при отсутствии КСВП и ССВП у больного с аудиторной нейропатией.

2. Мутация гена *DFND59*, кодирующего белок *Pejvakin*, в хромосоме 2q31.1—31.3, приводит к повреждению белка, обнаруженного в клетках спирального ганглия и структур слуховых проводящих путей. В отличие от мутации *OTOF* имеет место невральная тугоухость [42].

3. Несиндромальный доминантный тип прогрессирующей АН, обусловленный патологией хромосомы 13q14—21 (*AUNA1*) [12, 43]. Ген неизвестен, равно как и механизм действия. Симптоматика аналогична той, которая имеет место при мутации гена *DFND59*.

4. Мутация гена *DIAPH3*, кодирующего белок *Diaphanous*, приводит к нарушению регуляции актина, стабилизации микротубул, что сопровождается нарушением синаптической передачи. Формируется несиндромальный доминантный тип АН [44].

5. Мутация гена *R445H* приводит к нарушению синтеза белка *OPA1*, что сопровождается развитием постсинаптической АН за счет нарушения функции окончаний немиелинизированной части слухового нерва. КИ активируют проксимальную миелинизированную часть нерва [45, 46].

6. Мутация гена *MPZ* приводит к потере ганглионарных клеток центральных и периферических волокон слухового нерва [47]. При этом ВВК и НВК (повреждается до 30% клеток в верхушечном завитке) не повреждаются. Снижение слуха обусловлено нарушениями на аксональном уровне. Дополнительный эффект оказывает рассинхронизация разрядов оставшихся волокон.

Реабилитация больных с АН

Выбор метода реабилитации при подтверждении диагноза АН во многом усложняется как комплексностью природы заболевания, так и ограниченностью диагностической информации о локализации патологического про-

цесса и вариабельностью реабилитационных технологий. Исходя из этого, при наличии остаточного слуха прежде всего необходимо начинать реабилитацию с попыток слухопротезировать ребенка, основываясь на подходах доказательной аудиологии [48, 49].

Слухопротезирование

На диагностическом этапе ситуация осложняется за счет того, что не регистрируются электрофизиологические ответы и приходится ориентироваться на поведенческие реакции ребенка на звуки и речь. При отсутствии динамики рекомендуется слухопротезирование.

При АН нарушается временная обработка и кодирование временных характеристик речи, что приводит к диссоциации результатов тональной и речевой аудиометрии. Учитывая то, что СА обеспечивают усиление, но не компенсируют дефицита временной обработки, результаты протезирования детей с АН всегда хуже, чем результаты у детей с сенсоневральной тугоухостью.

Исходя из предпосылки о том, что улучшение соотношения сигнал/шум у этих детей будет сопровождаться улучшением восприятия речи и развития языка [50], следует предусматривать использование FM-систем.

Для рекомендации слухопротезирования необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Наличие ОАЭ свидетельствует о нормальной функции НВК. Не повредятся ли НВК при использовании усиления?

2. Нарушение временной обработки не может быть компенсировано при помощи усиления. Что следует рекомендовать — одностороннее или двустороннее использование FM-систем?

3. Следует ли исключать при протезировании использование компрессии, которая, как известно, вносит иска-

жения во временную обработку усиленного сигнала? Если да, то как будет исключена акустическая травма?

4. Как следует вести себя при флюктуирующей тугоухости?

5. Когда следует ставить вопрос о кохлеарной имплантации?

В соответствии с протоколом, принятым в 2008 г., больным рекомендуется использование линейного усиления (исключение компрессии), использование низкочастотной фильтрации или высокочастотной транспозиции.

Как было отмечено выше [9], у половины детей с АН слухопротезирование эффективно. У этих детей, в отличие от пациентов с отсутствием эффекта, регистрируются корковые СВП. В наших наблюдениях положительный эффект от электроакустической коррекции был отмечен у 38 больных (46,35%).

Современные технологии слухопротезирования определяют необходимость измерения RECD (различия в уровнях звукового давления, измеренные в реальном ухе и камере связи объемом 2 см³) и использования формул предписания усиления и выхода слухового аппарата (DSLv5, NAL), для чего обязательно измерение порогов слышимости. Однако если у детей с сенсоневральной тугоухостью пороги могут быть определены при регистрации частотно-специфичных КСВП или ССВП, то у детей с АН это невозможно. В результате этого определение поведенческих порогов производится в возрасте 6–9 мес.

Кохлеарная имплантация

При отсутствии эффекта от адекватного слухопротезирования (отсутствие прогресса в понимании речи и развитии слуховых и языковых навыков) вне зависимости от поведенческих порогов рекомендуется КИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaga K., Nakamura M., Shinogami M., Tsuzuku T., Yamada K., Shindo M. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brain-stem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 1996; 25: 233–238.
2. Starr A., Picton T.W., Sininger Y.S., Hood L.J., Berlin C.I. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119: 741–753.
3. Rance G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends Amplif* 2005; 9: 1–43.
4. Picton T.W. Auditory neuropathy—when time is broke. In: *Human Auditory-Evoked Potentials*. Plural Publishing Inc 2011; 648.
5. Hood L.J., Morlet T. Current issues in auditory neuropathy spectrum disorder. In: K.E. Tremblay, R.F. Burkard. Eds. *Translational Perspectives in Auditory Neuroscience*. Plural Publishing 2012; 577.
6. Yasunaga S., Grati M., Cohen-Salmon M., El-Amraoui A., Mustapha M., Salem N., El-Zir E., Loiselet J., Petit C. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999; 21: 4: 347–349.
7. Yasunaga S., Grati M., Chardenoux S., Smith T., Friedman T., Lalwani A., Wilcox E., Petit C. OTOF encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 3: 591–600.
8. Shapiro S.M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 5: 410–421.
9. Rance G., Beer D.E., Cone-Wesson B., Shepherd R.K., Dowell R.C., King A.M., Rickards F.W., Clark G.M. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999; 20: 238–252.
10. Madden C., Rutter M., Hilbert L., Greinwald J., Choo D. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1026–1030.
11. Berlin C.I., Hood L.J., Rose K. On renaming auditory neuropathy as auditory dys-synchrony. *Audiol Today* 2001; 13: 15–17.
12. Starr A., Isaacson B., Michalewski H.J., Zeng F.G., Kong Y.Y., Beale P., Paulson G.W., Keats B.J., Lesperance M.M. A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol* 2004; 5: 411–426.
13. Starr A., Zeng F.G., Michalewski H.J., Moser T. Perspectives on auditory neuropathy: Disorders of inner hair cell, auditory nerve, and their synapse. In: A.I. Basbaum, A. Kaneko, G.M. Shepherd, G. Westheimer (eds.). *The Senses: A Comprehensive Reference*. P. Dallos, D. Oertel (eds.) Audition. San Diego: Academic Press 2008; 3: 397–412.
14. Guidelines Development Conference on the Identification and Management of Infants with Auditory Neuropathy, International Newborn Hearing Screening Conference, Como, Italy, June 19–21, 2008.
15. Rance G., Cone-Wesson B., Wunderlich J., Dowell R. Speech perception and cortical event related potentials in children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 2002; 23: 239–253.
16. Zeng F.G., Oba S., Garde G., Sininger Y., Starr A. Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport* 1999; 10: 3429–3435.
17. Kraus N., Bradlow A., Cheatham M., Cunningham J., King C.D., Koch D.B., Nicol T.G., McGee T.J., Stein L.K., Wright B.A.

- Consequences of neural asynchrony: A case of auditory neuropathy. *J Assoc Res Otolaryngol* 2000; 1: 33–45.
18. Rance G., McKay C., Grayden D. Perceptual characterization of children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 2004; 25: 34–46.
 19. Berlin C.I., Hood L.J., Morlet T., Ross K., Brashears S. Absent or elevated middle ear muscle reflexes in the presence of normal otoacoustic emissions: a universal finding in 136 cases of auditory neuropathy/dys-synchrony. *J Am Acad Audiol* 2005; 16: 546–553.
 20. Dallos P., Cheatham M.A. Production of cochlear potentials by inner and outer hair cells. *J Acoust Soc Am* 1976; 60: 510–512.
 21. Berlin C.I., Bordelon J., St. John P., Wilensky D., Hurley A., Kluka E., Hood L.J. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear* 1998; 19: 37–47.
 22. Starr A., Sininger Y.S., Nguyen T., Michalewski H.J., Oba S., Abdala C. Cochlear receptor (microphonic and summating potentials, otoacoustic emissions) and auditory pathway (auditory brain stem potentials) activity in auditory neuropathy. *Ear Hear* 2001; 22: 2: 91–99.
 23. Hood L.J., Berlin C.I., Bordelon J., Rose K. Patients with auditory neuropathy/dys-synchrony lack efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *J Amer Acad Audiol* 2003; 14: 302–313.
 24. Psarommatas I., Riga M., Douros K., Koltsidopoulos P., Douniadakis D., Kapetanakis I., Apostolopoulos N. Transient infantile auditory neuropathy and its clinical implications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 9: 1629–1637.
 25. Attias J., Raveh E. Transient deafness in young candidates for cochlear implants. *Audiol Neuro Otol* 2007; 12: 5: 325–333.
 26. Buchman A., Roush P.A., Teagle H., Brown C.J., Zdanski C.J., Grose J.H. Auditory Neuropathy Characteristics in Children with Cochlear Nerve Deficiency. *Ear Hear* 2006; 27: 399–408.
 27. Carvalho G.J., Song C.S., Vargervik K., Lalwani A.K. Auditory and facial nerve dysfunction in patients with hemifacial microsomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:2: 209–212.
 28. Таварткиладзе Г.А. Аудиологическая семиотика различных форм тугоухости. В кн.: Г.А. Таварткиладзе «Руководство по клинической аудиологии». М: Медицина 2013; 373–404.
 29. Tavartkiladze G.A. Recent approaches to diagnosis and rehabilitation of patients with auditory neuropathy spectrum disorders. In: Recent approaches to diagnosis and rehabilitation of patients with auditory neuropathy spectrum disorders. In: Proc. IFOS 20th World Congress. Seoul, Korea. June 1–5, 2013. FA-00105.
 30. Sininger Y.S., Oba S. Patients with auditory neuropathy: Who are they and what can they hear? In: Y.S. Sininger, A. Starr, eds. *Auditory Neuropathy: A New Perspective on Hearing Disorders*. Albany, NY: Singular Thompson Learning 2001; 15–35.
 31. Peterson A., Shallop J., Driscoll C., Breneman A., Babb J., Stoeckel R., Fabry L. Outcomes of cochlear implantation in children with auditory neuropathy. *J Amer Acad Audiol* 2003; 14: 4: 188–201.
 32. Shallop J., Jin S., Driscoll C., Tibesar R.J. Characteristics of electrically evoked potentials in patients with auditory neuropathy/dys-synchrony. *International J Audiol* 2005; 43: 22–27.
 33. Gibson W.P., Sanli H. Auditory neuropathy: an update. *Ear Hear* 2007; 28: 2: 102–106.
 34. Cunningham J., Nicol T., Zecker S.G., Bradlow A., Kraus N. Neurobiologic responses speech in noise in children with learning problems: deficits and strategies for improvement. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 758–767.
 35. Johnson K., Nicol T.G., Kraus N. Brainstem response to speech: A biological marker of auditory processing. *Ear Hear* 2005; 26: 424–434.
 36. Cone-Wesson B., Wunderlich J. Auditory evoked potentials from the cortex: audiology applications. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2003; 11: 5: 372–377.
 37. Pearce W., Golding M., Dillon H. Cortical evoked potentials in the assessment of auditory neuropathy: Two case studies. *JAAA* 2007; 18: 380–390.
 38. Roche J.P., Huang B.Y., Castillo M., Bassim M.K., Adunka O.F., Buchman C.A. Imaging characteristics of children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Otol Neurotol* 2010; 31: 5: 780–788.
 39. Joint committee on infant hearing. Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatr* 2007; 120: 898–921.
 40. Rodriguez-Ballesteros M., Del Castillo F.J., Martin Y. et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Human Mutation* 2003; 22: 451–456.
 41. Rodriguez-Ballesteros M., Reynoso R., Olarte M., Villamar M., Morera C., Santarelli R., Arslan E., Medá C., Curet C., Völter C., Sainz-Quevedo M., Castorina P., Ambrosetti U., Berrettini S., Frei K., Tedín S., Smith J., Cruz Tapia M., Cavallé L., Gelvez N., Primignani P., Gómez-Rosas E., Martín M., Moreno-Pelayo M.A., Tamayo M., Moreno-Barral J., Moreno F., del Castillo I. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Human Mutation* 2008; 27: 1–9.
 42. Delmaghani S., Del Castillo F.J., Michel V., Leibovici M., Aghaie A., Ron U., Van Laer L., Ben-Tal N., Van Camp G., Weil D., Langa F., Lathrop M., Avan P., Petit C. Mutations in the gene encoding pejvakin: a novel protein expressed in the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy in man and mouse. *Nature Genet* 2006; 38: 770–778.
 43. Kim T.B., Isaacson B., Sivakumaran T.A., Starr A., Keats B.J., Lesperance M.M. A gene responsible for autosomal dominant auditory neuropathy (AUNA 1) maps to 13q14–21. *J Med Genet* 2004; 41: 872–876.
 44. Schoen C.J., Emery S.B., Thorne M.C., Ammana H.R., Sliwerska E., Arnett J., Hortsch M., Hannan F., Burmeister M., Lesperance M.M. Increased activity of Diaphanous homolog 3 (DIAPH3)/diaphanous causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in *Drosophila*. *Proc Nat Acad Sci* 2010; 107: 13396–13401.
 45. Huang T., Santarelli R. Mutation of OPA1 gene causes deafness by affecting function of auditory nerve terminals. *Brain Res* 2009; 1300: 97–104.
 46. Leruez S., Miléa D., Defoort-Dhellemmes S., Colin E., Crochet M., Procaccio V., Ferré M., Lamblin J., Drouin V., Vincent-Delorme C., Lenaers G., Hamel C., Blanchet C., Juul G., Larsen M., Verny C., Reynier P., Amati-Bonneau P., Bonneau D. Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders. *Brain* 2013; 136: 7: 237.
 47. Starr A., Michalewski H.J., Zeng F.G., Fujikawa-Brooks S., Linthicum F., Kim C.S., Winnier D., Keats B. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145->Ser). *Brain* 2003; 126: 7: 1604–1619.
 48. College of Audiologists and Speech-Language Pathologists of Ontario: Preferred Practice Guideline for the Prescription of Hearing Aids to Children, 2002. Retrieved July 25, 2008.
 49. American Academy of Audiology: Pediatric Amplification Protocol. Reston, VA: American Academy of Audiology, 2003. Available at: www.audiology.org/NR/rdonlyres/53D26792-E321-41AF-850FCC253310F9DB/0/pedamp.pdf
 50. Hood L.J., Wilensky D., Li L., Berlin C.I. The role of FM technology in management of patients with auditory neuropathy/dys-synchrony. In: Proc Int Conf, ACCESS: Achieving Clear Communication Employing Sound Solutions 2003; 107–112.