

А.Л. КОСАКОВСЬКИЙ

ПОРУШЕННЯ СЛУХУ У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ДАУНА

*Каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії
(зав. – проф. А. Л. Косаковський) Нац. мед. академії післядиплом. освіти
ім. П. Л. Шупика*

Синдром Дауна – генетичне захворювання, яке може призвести до ретардації або затримки розумового розвитку різного ступеня [25]. Синдром отримав назву на честь англійського лікаря Джона Дауна (John Down), який вперше описав його у 1866 р. Зв'язок між походженням природженого синдрому та зміненою кількістю хромосом був виявлений лише у 1959 р. французьким генетиком Жеромом Леженом.

Синдром Дауна – це хромосомна аномалія, за якої каріотип представлений 47 хромосомами замість нормальних 46. Приблизно у 91% випадків виникає неспадковий варіант порушення – проста повна трисомія 21 хромосоми, зумовлена нерозходженням хромосом під час мейозу. Приблизно у 5% дітей з синдромом Дауна спостерігається мозаїцизм (не всі клітини містять зайву хромосому). В 4% випадків захворювання пов'язане зі спорадичною або спадковою транслокацією 21-ї хромосоми. Синдром Дауна зустрічається частотою 1 на 670-700 народжених дітей у США [26] та 1 на 700 дітей в Україні [3]. В Україні, згідно з офіційною статистикою МОЗ станом на 01 січня 2013 р., нараховувалось 3780 дітей-інвалідів з синдромом Дауна [33].

За даними Національного цитогенетичного реєстру синдрому Дауна, 92% вагітних жінок, у яких антенатально встановлено наявність даного захворювання у плода, вирішують перервати вагітність [9]. Це суттєво знижує частоту народження дітей з синдромом Дауна, яка становить зараз у світі, за даними ВООЗ, 1 на 1000-1100 новонароджених [26].

Згідно з МКХ-10, синдром Дауна розподіляється на: трисомія 21 мейотичне нерозходження; трисомія 21 мозаїцизм (мітотичне нерозходження); трисомія 21 транслокація; неуточнений синдром Дауна.

Наприкінці 2012 року під час зустрічі з Директором ВБО «Даун синдром» було покладено початок співпраці між ВБО та Компанією ГСК Фармасьютікалс. Вкрай актуальними стали питання, що пов'язані з впливом проблем слуху, притаманних більшості дітей з синдромом Дауна, на погіршення їх розвитку і соціальної адаптації за умов, що ці проблеми слуху можуть бути в більшості випадків відкорегованими.

На сьогодні ми раді бачити, що спільними зусиллями Компанії ГСК Фармасьютікалс та ВБО «Даун синдром» є можливість привернути увагу як педіатрів, так і спеціалістів оториноларингологів до цієї проблеми. Сподіваємося, що поступово, крок за кроком, шляхом покращання поінформованості лікарі будуть звертати більше уваги на моніторинг порушень слуху у дітей з синдромом Дауна і це дасть можливість діткам розвиватися і ставати більш адаптованими в нашому суспільстві.

Сподіваємося, що нашими соціальними проектами та допомогою громаді, в якій ми живемо і працюємо, ми зможемо покращувати якість життя людей, щоб вони могли робити більше, почуватися краще і жити довше.

Марина Бучма
Менеджер із зовнішніх зв'язків в Україні
та регіоні БМК (Білорусь, Молдова, Кавказ)
ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс

Причина повної трисомії 21-ї хромосоми до цього часу не з'ясована і вважається випадковою мутацією. Згідно з даними ВООЗ, існує пряма кореляційна залежність між частотою народження дітей з Даун-синдромом та віком батьків [9]. Шанс народити дитину з синдромом Дауна значно підвищується зі зростанням віку матері [10].

Згідно з останніми дослідженнями, гени, що містяться на 21-й хромосомі, формують так звані набори, які відповідальні за певні метаболічні шляхи або біологічні системи. Так, щонайменше 16 генів приймають участь у генерації мітохондріальної енергії та метаболізму активних форм кисню [16]. Інша панель генів пов'язана з мітохондріальною дисфункцією за наявності синдрому Дауна та хвороби Альцгеймера [6, 8]. Обговорюються [7] приблизно 10 генів, що мають вплив на структуру та функцію центральної нервової системи і задіяні у нейропатогенезі синдрому Дауна. За даними Schupf та Sergievsky [27] надлишкова експресія генів, можливо, є причиною вікових змін початку деменції у людей з синдромом Дауна.

Наявність синдрому Дауна визначається за результатами хромосомного аналізу, який може бути проведений пренатально – у разі наявності в матері факторів ризику або постнатально – за виявленням характерологічних ознак у новонародженого. Пренатальна діагностика хромосомних аномалій здійснюється за допомогою амніоцентезу у другому триместрі вагітності. Обговорюється можливість проведення неінвазивного ДНК тестування вагітних на наявність у плода хромосомних аномалій, у тому числі і синдрому Дауна [4].

Чим клінічно може проявитися присутність додаткового генетичного матеріалу у людей з синдромом Дауна? Хромосомна аномалія, притаманна синдрому Дауна, може у тому чи іншому ступені приводити до формування пороків розвитку, деяких патологічних станів та когнітивних порушень. Не дивлячись на різноманітність фенотипових проявів синдрому Дауна, існують деякі характерні ознаки, асоційовані з цим синдромом: гіпотонія, зниження м'язового тону, невелика брахіцефалічна голова, сплю-

щене обличчя, збільшений язик, косоокість, одна поперечна складка на долонях, короткий мізинець, клінодактилія, великий проміжок між великим та сусіднім пальцем и т.п. Ступінь когнітивних порушень у людей з трисомією по 21-й хромосомі не є постійним і може бути: легким (IQ 50-70), помірним (IQ 35-50) та тяжким (IQ 20-35).

Протягом життя людей з синдромом Дауна існує значний ризик розвитку патологічних станів, як, наприклад, порушення слуху (75%), секреторний середній отит (50-70%), обструктивне апное (50-79%), захворювання очей (60%), у тому числі катаракта (15%) та тяжкі аномалії рефракції (50%), природжені вади серця (50%), неврологічні дисфункції (1-13%), гастроінтестинальні атрезії (12%), захворювання щитовидної залози (4-18%), трохі рідше - мієлопроліферативні захворювання (4-10%) та інші [23]. Часто після 40 років у людей з синдромом Дауна розвивається хвороба Альцгеймера.

Існують добре задокументовані літературні дані щодо високої частоти порушень слуху (38-78%) у людей європеїдної раси з синдромом Дауна [20, 30]. Доведено, що у дітей із синдромом Дауна хронічні хвороби вуха та втрата слуху, як наслідок цих хвороб, розвиваються у 3 рази частіше, ніж у інших дітей з затримками розвитку [12]. У дослідженнях, що проведені раніше, відмічено, що 59% дітей з синдромом Дауна мають, за даними отоскопії або тимпанометрії, середній отит з випотом хоча б в одному вусі [28]. За даними Magis та співавторів (2014) висока частота розвитку середнього серозного отиту спостерігалась у дітей віком від 1 до 6-7 років з синдромом Дауна ($\geq 60\%$). За наявності двостороннього середнього серозного отиту найчастіше виявлялась недостатність слуху від легкого до середнього ступеня тяжкості [22].

Немовлята та діти з синдромом Дауна можуть мати кондуктивну приглухуватість як результат середнього серозного отиту чи сенсоневральну приглухуватість або їх комбінацію. Порушення слуху можуть виникати у дітей з синдромом Дауна навіть після 10-річного віку. Затримка їх діагностування може призвести до порушень інших напрямків розвитку.

Balkanu та співавтори повідомляють про ще більший відсоток (83%) випадків кондуктивної приглухуватості у дітей з синдромом Дауна [3]. При цьому приблизно 60-70% дітей з синдромом Дауна мають кондуктивну приглухуватість, викликану ексудативним отитом та, як наслідок, блокуванням Євстахієвої труби з накопиченням густої в'язкої рідини у середньому вусі. Звуження вушних каналів, яке досить часто спостерігається у дітей з синдромом Дауна, може погіршувати перебіг отиту і тим самим підвищувати ступінь кондуктивної приглухуватості. Це обумовлює крайню необхідність своєчасної діагностики кондуктивної приглухуватості та адекватної терапії хворих на ексудативний отит дітей з синдромом Дауна для покращання у них сприйняття звуків.

За сенсоневральної приглухуватості звукові сигнали не передаються до слухових центрів головного мозку внаслідок пошкодження або наявності природжених вад завитки або слухового нерву.

Стенотичний вушний канал діагностується у 40-50% новонароджених з синдромом Дауна [29]. На основі досвіду дитячої лікарні Сінсіннаті доведено, що стеноз вушних каналів у дітей з віком починає зменшуватись та у віці 2-3 років вже не є стримуючим фактором для ретельного отоларингологічного дослідження [29]. До цього віку вкрай необхідними стають регулярні (кожні 3 міс) візити дітей з синдромом Дауна до отоларинголога.

Анатомічні аномалії Євстахієвої труби та типові стенози слухового каналу у дітей з синдромом Дауна сприяють виникненню природжених або набутих отологічних проблем [19]. Крім того, звужений слуховий канал не дозволяє якісно візуалізувати барабанну перетинку, що приводить до збільшення частоти недіагностованих порушень. Слід враховувати також, що імунна система у дітей з синдромом Дауна розвивається більш повільно, наражаючи їх на часті захворювання верхніх дихальних шляхів. Таким чином, комбінація різних факторів ризику, включаючи імунні дефіцитні стани з порушенням функції Т і В лімфоцитів, міжфасціальну гіпоплазію та ін., може призводити до середнього отиту у дітей з синдромом

мом Дауна, що було відмічено багатьма авторами [14, 30, 31].

Генералізована гіпотонія, притаманна синдрому Дауна, може бути причиною зниженої функції м'язів піднебіння (*m. tensor veli palatini*). Цей м'яз відповідає за відкриття та закриття Євстахієвої труби, тому знижена м'язова функція може спровокувати колапс слухової труби з порушенням вентиляції середнього вуха. В свою чергу це може викликати негативний тиск у середньому вусі і, як результат, розвиток середнього отиту. До недостатньої аерації порожнини середнього вуха може призвести також порушення функціонування Євстахієвої труби за рахунок зниження щільності її хрящових клітин, що було доведено гістопатологічними методами дослідження [35].

Низкою авторів було висловлено припущення, що середній серозний отит є важливим фактором щодо втрати слуху у дітей з синдромом Дауна [2, 24, 30]. Так, за даними Austeng та співавторів, середній серозний отит було діагностовано у 38% дітей з синдромом Дауна. При цьому у дітей з наявним середнім серозним отитом був значно знижений слух – до 33,4 дБ порівняно з дітьми без отиту (21,7 дБ ($p < 0,0001$)) [2].

У «Клінічних настановах» Національного інституту здоров'я зроблено акцент на тому, що діти з синдромом Дауна є найбільш чутливими до розвитку у них середнього серозного отиту, тому потребують раннього та тривалого спостереження у отоларингологів [32].

Діагностика середнього серозного отиту має включати [32]:

1. Клінічний анамнез, спрямований на виявлення навичок аудіювання, невиразності мови або затримки розвитку мовлення, неуважності та проблем поведінки, коливання слуху, рецидивуючих інфекцій вуха або інфекцій верхніх дихальних шляхів, проблем зберігання рівноваги, поганої успішності.

2. Клінічні дослідження – отоскопія, загальний стан здоров'я верхніх дихальних шляхів, загальний статус розвитку дитини, дослідження слуху з використанням тестів, придатних для стадії розвитку дитини, тимпанометрія.

Ступінь тяжкості втрати слуху у децибелах рівня гучності (дБ) базується на основі «чистого середнього тону», що означає поріг чутності на чотирьох різних звукових частотах (0,5; 1; 2 і 4 кГц). Це дозволяє виявляти пацієнтів з нормальним слухом (<25 дБ) або класифікувати ступені втрати слуху: легкий (25-50 дБ), середній (51-70 дБ), тяжкий (71-90 дБ), глибокий (91-110 дБ) або повна втрата слуху (>110 дБ) [13].

Наразі існують дослідження [30], які доводять ефективність постійного моніторингу та своєчасного лікування для нормалізації слуху у дітей з синдромом Дауна. Так, обстеження дітей віком до 2 років проводилось кожні 6 міс (або 3 міс – у разі наявності стенозу вушних каналів). Було визначено, що 98% дітей мали нормальний слух після першого року активного спостереження завдяки застосуванню шунтів (pressure equalization (PE) tubes). Наприкінці другого року спостереження було відмічено, що ці діти мали у 3,6 разів більший шанс нормально чути, ніж ті, у яких не було вчасно застосовано шунтування барабанної порожнини. В той же час дослідження інших авторів не підтверджують таких оптимістичних даних [18].

Діагностичні методи, які включені до міжнародних клінічних настанов та використовуються для виявлення порушень слуху у дітей з синдромом Дауна, є наступними:

1. Аудіологічне дослідження для об'єктивної оцінки слуху у дітей будь-якого віку, що не потребує зусиль з боку пацієнта у процесі тестування.

2. Отоакустична емісія (ОАЕ) – дослідження функції волоскових клітин завитки.

3. Слухова відповідь стовбура мозку (ABR). ABR може здійснюватися як автоматичний тест або вручну для отримання інформації про частоти певних порогів слуху, в тому числі порогові кісткової провідності. Тест займає більше часу для адміністрування і може потребувати седації або загальної анестезії дитини. Тест вимірює активність XIII пари черепних нервів у відповідь на акустичний стимул (через навушники) за допомогою електродів, характеризується високою специфічністю і чутливістю (більше 90%).

4. Тимпанометрія. Цей тест не оцінює слух, але використовується для оцінки стану барабанної перетинки і є особливо корисним для діагностики серозного отиту.

5. Поведінкове тестування, яке може бути використане для дітей у віці від 6 міс до 3 років в спеціально пристосованих приміщеннях.

6. Психологічна/ігрова аудіометрія, що може використовуватися для дітей у віці більше 2-3 років, коли в них існують навички виконання простих команд.

7. Аудіометрія чистого тону може використовуватися у дітей віком від 4 років і старших.

8. Візуалізація. Показана пацієнтам з тяжким двостороннім ступенем втрати слуху, тяжким та дуже тяжким ступенем односторонньої втрати слуху або прогресуючої втрати слуху.

Діагностика порушень слуху входить до всіх міжнародних клінічних посібників по наданню медичної допомоги дітям з синдромом Дауна і включає поетапний план дій, спрямованих на раннє виявлення порушень слуху та причин, які ці порушення спровокували. Так, Американська академія педіатрів разом з Медичною групою по Даун-синдрому розробили клінічні рекомендації медичного супроводу людей з синдромом Дауна [1, 11], згідно з якими необхідним є аудіологічне тестування дітей при народженні і потім кожні 6 міс, до досягнення 3 років з подальшим щорічним тестуванням. Початкова аудіологічна оцінка новонароджених здійснюється за допомогою слухових тестів як слухова відповідь стовбура мозку (ABR) або як отоакустична емісія (ОАЕ). Цей вид тестування дозволяє диференціювати сенсоневральну та помірну кондуктивну втрату слуху. ОАЕ може бути неточною у разі присутності рідини у середньому вусі. Через ці обмеження, необхідно повторювати відповідне дослідження, навіть при одрежанні нормальних результатів ABR, для того, щоб не пропустити незначну втрату слуху. Поведінкова аудіометрія та аудіологічне тестування оцінюють обидва вуха разом і не забезпечують вухо-специфічної інформації, тому можуть бути пропущені односторонні втрати слуху. Аудіологічне тестування чи-

стого тону забезпечує оцінку кожного вуха окремо.

Алгоритм діагностики та лікування середнього серозного отиту згідно з «Клінічними настановами лікування з приводу середнього серозного отиту» [34], виглядає наступним чином:

1. Оцінювати барабанну перетинку у кожної здорової та хворої дитини, коли це можливо. Виконувати пневматичну отоскопію або тимпанометрію, коли це можливо. Якщо барабанна перетинка виявиться закритою вушною сіркою, розглянути можливості її видалення.

2. Якщо діагностовано середній отит, слід визначити характер випоту. Провести діагностику між тимчасовими випотами, які, ймовірно, будуть серозними або гнійними, та постійними випотами, наприклад, слизовими, які асоціюються з тяжкими захворюваннями.

3. Для станів транзиторної появи ексудатів проводити повторну діагностику кожні 3 міс, включаючи тести щодо затримки розвитку мовлення. При відсутності анатомічних ушкоджень чи доказів затримки розвитку або поведінкових ускладнень треба продовжувати спостерігати кожні 3 міс. У разі виявлення ускладнень необхідно звернутися до ЛОР-лікаря.

4. У випадку діагностування слизових випотів або випотів, що асоціюються з анатомічними порушеннями, проводити повторне обстеження кожні 4-6 тижнів. Якщо проблема залишається, звернутися до ЛОР-лікаря.

5. Антибіотики не показані.

6. Протизастойні засоби та назальні стероїди не показані.

Діти, які мають задовільний прогрес лікування, незважаючи на легку або помірну втрату слуху, можуть знаходитись на підтримуючій терапії. Більшість хворих на середній серозний отит лікуються консервативно, в той час у дітей з атрезією слухового ходу, мікротією та іншими кондуктивними дефектами може потребуватися застосування слухових апаратів. Незважаючи на відсутність надійних наукових даних, при рецидивуючому або хронічному персистуючому середньому серозному отиті, як правило, виконується ад'ювантне видалення

аденоїдів з подальшим використанням шунтування барабанної порожнини. Tomasevic та співавтори [21] рекомендують застосовувати слухові апарати у якості основних засобів та таких, що мають перевагу при лікуванні дітей з синдромом Дауна з приводу ексудативного отиту.

Відповідно до «Клінічних настанов Національного інституту здоров'я», слухові апарати повинні бути рекомендовані дітям з синдромом Дауна, які мають в анамнезі середній серозний отит та зниження слуху [32]. Ці настанови рекомендують проводити діагностику силами мультидисциплінарної команди з досвідом роботи в оцінюванні і лікуванні саме цих дітей. В якості альтернативи слухових апаратів для дітей з синдромом Дауна пропонуються трубки для вентиляції барабанної порожнини, застосування яких повинно бути розглянуто у відповідності з тяжкістю втрати слуху, віком дитини, практичністю та ризиками використання трубки для вентиляції, ймовірністю виконання дострокової екструзії трубки для вентиляції.

Діти з персистуючим двостороннім середнім серозним отитом, у яких протягом 3 міс спостерігається рівень слуху 25-30 дБ або гірше у вусі, що чує краще, слід застосовувати хірургічне втручання [32].

Хірургічне втручання включає шунтування барабанної порожнини. Оскільки діти з синдромом Дауна часто мають вузькі слухові канали та постійні проблеми з середнім серозним отитом, то розміщення вентиляційної трубки може бути технічно складним і вимагати застосування декількох різних за розмірами трубок. У таких випадках більш доцільним є використання слухових апаратів. Показаннями для застосування кістково-інтегрованих слухових апаратів є природжені слухові атрезії, мікротія, хронічні гнійні середні отити, персистуючі серозні середні отити, одностороння або повна втрата слуху, травма зовнішнього слухового ходу, та ін. Для дітей, які не досягають бажаного результату за допомогою звичайних слухових апаратів або мають тяжкий ступінь втрати слуху (такий, як можливість чути звук, лише голосніший за 90 дБ, на частотах 2 і 4 кГц без слухових апаратів) застосовується кохлеарний імплант [32]. Він дає змогу безпосеред-

ньої стимуляції кохлеарного нерва в обхід пошкоджених волоскових клітин завитки і може бути рекомендованим лише у випадку, коли кохлерний нерв не є пошкодженим та відсутня повна осифікація завитки.

Що стосується сенсоневральної приглухуватості, то вона може бути відкорегована за допомогою різних слухових апаратів, у тому числі слухових апаратів кісткової провідності та кістково-інтегрованих слухових апаратів.

Застосування слухових апаратів у дітей з синдромом Дауна є виправданим, навіть якщо спостерігається лише незначна втрата слуху, головним чином, з погляду на подальший навчально-виховний, емоційний та мовний розвиток дитини [5, 17]. Було продемонстровано статистично значущі відмінності в рівні IQ між дітьми з легким ступенем втрати слуху через середній отит та без нього. З цього виходить, що медична допомога у вирішенні проблем слуху може мати надзвичайне значення для дітей з синдромом Дауна з притаманними йому когнітивними недоліками.

Забезпечення можливості нормально чути дітям з синдромом Дауна – це, інколи, єдина можливість для них навчитися швидко та правильно говорити, набутти необхід-

них когнітивних і соціальних навичок і стати соціально активними членами суспільства, особливо за умов відсутності наразі ефективного пре- та постнатального лікування, спрямованого на покращання навичок навчання та запам'ятовування у дітей і дорослих з синдромом Дауна [15].

Якщо говорити у цілому стосовно всіх медичних проблем при синдромі Дауна, то слід відмітити той факт, що ще на початку 20-го століття діти з синдромом Дауна доживали у середньому тільки до 9-10 років. Зараз тривалість життя більш ніж 80% людей з Даун-синдромом наближається до 60 років. Багато із захворювань, які асоційовані з синдромом Дауна, і в першу чергу це стосується порушень слуху, в теперішній час піддаються лікуванню, тому, за умов його здійснення, більшість людей з цією хромосомною аномалією можуть вести нормальний спосіб життя.

В процесі написання статті стало відомо, що ВБО «Даун Синдром» планує 26 лютого 2015 року провести тематичну медичну конференцію

1. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome // Pediatrics. – 2001; 107: 442-49.
2. Austeng M. E. et. al. Otitis media with effusion in children with in Down syndrome // International J. of Pediatric Otorhinolaryngology 77, 2013 1329-1332.
3. Balkany T.J., Mischke R.E., Downs M.P., Jafek B.W. Ossicular abnormalities in Down's syndrome // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1979; 87:372-384.
4. Bianchi D.W., Oepkes D., Ghidin A. Current controversies in prenatal diagnosis 1: should noninvasive DNA testing be the standard screening test for Down syndrome in all pregnant women? // Prenatal Diagnosis. – 2014; 34: 6-11.
5. Brooks D.N., Wooley H., Kanjhal G.C. 1972. Hearing loss and middle ear disorders in patients with Down's syndrome (Mongolism) // J Ment Defic Res 16:21-29.
6. Busciglio J., Pelsman A., Wong C. et al. Altered metabolism of the amyloid B precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome // Neuron. – 2002; 33: 677-88.
7. Capone G., Kim P., Jovanovich S. et al. Evidence for increased mitochondrial superoxide production in Down syndrome // Life Sci. – 2002; 70: 2885-95.
8. Capone G.T. Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences // J. Dev. Behav. Pediatr. – 2001; 22: 40-59.
9. Charleton P. M., Dennis J., Marder E. Medical management of children with Down syndrome. – Symposium: special needs <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2010.06.006>
10. Clinical practice guideline report of the recommendations down syndrome assessment and intervention for young children (age 0-3 years, New York State Department of Health, Early Intervention Program. 2006. Albany (NY): NYS Department of Health, Publication No. 4959, 292 pages.

11. Cohen W.I. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quar* 1999; 4: 1-15.
12. Dahle A.J., McCollister F.P. Hearing and otologic disorders in children with Down Syndrome // *Am. J. Ment. Defic.* – 1986;90:636-642.
13. Elloy M.D., Marshall A. H. The management of hearing loss in children // *Paediatrics and Child Health* Volume 22, Issue 1, January 2012, Pages 13-18.
14. Gershwin et al., 1977; Spina et al., 1981] (Gershwin ME, Crinella FM, Castles JJ, Trent JK. 1977. Immunologic characteristics of Down's Syndrome // *J Ment Defic Res* 21: 237-248.
15. Guedj F., Bianchi D.W., Delabar J.-M. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014, 26:92-103.
16. Hattori M., Fujiyama A., Taylor T.D. et al. The DNA sequence of human chromosome 21 // *Nature.* – 2000; 405: 311-19.
17. Holm V., Kunze L. 1969. Effect of chronic otitis media on language and speech development // *Pediatrics* 43:833-839.
18. <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html>
19. Iino Y., Imamura Y., Harigai S., Tanaka Y. 1999. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 49:143-149.
20. Kanamori G., Witter M., Brown J., Williams-Smith L. Otolaryngologic manifestations of Down syndrome, *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 33, 2000 1285-1292.
21. Kattan H.A., Jarrar R.F., Mahasin Z.Z. A pilot study of the relationship between Down's syndrome and hearing loss // *Saudi Med. J.* – 2000; 21:931-933.
22. Management of hearing impairment in children with Down's syndrome // *Australian J. of Otolaryngology*, 1998, 3:1, 25-28.
23. Marilyn J. Bull and the Committee on Genetics Health Supervision for Children With Down Syndrome. Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care // *Pediatrics.* – 2011;128:393.
24. Maris M., Wojciechowski M., Van de Heyning P., Boudewyns A. A cross-sectional analysis of otitis media with effusion in children with Down syndrome // *Eur. J. Pediatr*, Article in press, http://download.springer.com/static/pdf/667/art%253A10.1007%252Fs00431-014-2323-.pdf?auth66=1404543913_3fceeb6e7c2d8e429ccafb0966529a8b&ext=.pdf
25. McPherson B., Lai S.P., Leung K.K., Ng I.H. Hearing loss in Chinese school children with down syndrome // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2007; 71: (12) 1905-1915.
26. Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective *Genes // Brain and Behavior.* – 2003; 2: 156-166.
27. National Down Syndrome Society, <http://www.ndss.org/Down-Syndrome/Down-Syndrome-Facts/>
28. Schupf N., Sergievsky G.H. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome // *Br. J. Psychiatry.* – 2002; 180: 405-10.
29. Schwartz D.M., Schwartz R.H. Acoustic impedance and otoscopic findings in young children with Down's syndrome // *Arch. Otolaryngol.* – 1978;104: 652-656.
30. Shott S.R. Down Syndrome: Common Otolaryngologic Manifestations // *American journal of medical genetics part c (seminars in medical genetics)*, 2006, 142C, 131-140.
31. Shott S.R., Joseph A., Heithaus D., Hearing loss in children with Down syndrome // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2001; 61:199-205.
32. Spina C.A., Smith D., Korn E., Fahey J.L., Grossman H.J. 1981. Altered cellular immune functions in patients with Down's Syndrome. *Am J Dis Child* 135:251-255.
33. Surgical management of otitis media with effusion in children. NICE clinical guideline 60, 2008, P 27. [uidance.nice.org.uk/cg60](http://guidance.nice.org.uk/cg60).
34. Сайт МОЗ України http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20140111_a.html
35. UMHS Otitis Media Guideline, Heather L. Burrows et al. April 2013.
36. Yamaguchi N., Sando I., Hashida Y., Takahashi H., Matsune S. 1990. Histologic study of eustachian tube cartilage with and without congenital anomalies: A preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99:984-987.

Надійшла до редакції 07.08.14.

© А.Л. Косаковський, 2014