

На правах рукописи

Рязанов Михаил Валерьевич

**Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей
с использованием ультразвуковых методов исследования
больших слюнных желез**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Надточий Андрей Геннадьевич

**Официальные
оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Смирнова Галина Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой лучевой диагностики детского возраста
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России
Пыков Михаил Иванович

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на
заседании Диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Национальный
медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по
адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный
медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по
адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1. и на сайте
<http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Ирина Валериевна Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Аллергические болезни у детей являются крайне распространёнными формами патологии, представляют значительную проблему для здравоохранения и наносят существенный социально-экономический ущерб (Jutel M. et al., 2016; Akdis CA., Akdis M., 2015). По данным эпидемиологических исследований ими страдает до 40% детского населения (Jutel M. et al., 2016; Намазова-Баранова Л.С. 2011). Для предотвращения манифестации тяжелого течения аллергических болезней существуют методы вторичной профилактики, к которым относится аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ до настоящего времени является единственным известным патогенетическим методом лечения, который способен изменить естественное течение аллергического заболевания. Этот метод эффективен в тех случаях, когда невозможно исключение контакта с причиннозначимым аллергеном (Bousquet J., 2010; Хаитов Р.М., 2012, Курбачева О.М., 2013, GINA, 2015). АСИТ широко применяется в педиатрической практике и используется при таких распространенных аллергических заболеваниях, как аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма и др. Не одно десятилетие в большинстве лечебных учреждений нашей страны АСИТ проводилась парентеральным методом (Гущин И.С., 2002; Балаболкин И.И., 2003; Курбачева О.М., 2007). Однако, учитывая возрастные особенности, а также повышенный риск развития системных реакций при парентеральном методе АСИТ, в детской популяции предпочтительным является проведение АСИТ неинвазивным методом, а именно: сублингвальным или эндоназальным, который не уступает по клинической эффективности и безопасности парентеральному методу, а по данным ряда авторов превосходит его (Creticos PS., et al., 2014; Patel P., et al., 2013; Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, 2009). Это связано с легкой всасываемостью аллергенов со слизистых оболочек, их быстрым проникновением в регионарную лимфатическую систему, а при сублингвальном методе – и в слюнные железы (Palomares O., et al., 2012; Volterrani A., et al., 2000, Торшхоева Р.М., 2014). Клиническая эффективность АСИТ достигается у 70-90% больных и зависит от ряда причин: типа вводимых аллергенов и их суммарной дозы, тяжести течения поллиноза, соблюдения элиминационного режима (Burks AW., et al., 2013; Suarez-Fueyo A., et al., 2014; Pfaar O., et al., 2014). Следует отметить, что эффективность проводимой АСИТ оценить заранее не представляется возможным, и основным методом оценки её эффективности является определение тяжести и частоты появления реакций на причиннозначимый аллерген/ы, а также необходимости в использовании симптоматической терапии для купирования симптомов и базисной терапии.

До настоящего времени ни в одном из регламентирующих документов не приведены и не разработаны какие-либо дополнительные способы оценки эффективности АСИТ, существование которых облегчило бы ведение больных и, соответственно, способствовало своевременному назначению адекватного объема фармакотерапии для контроля заболевания и снижения частоты и интенсивности обострений. В связи с этим актуальным является разработка доступных предиктивных критериев эффективности предстоящей АСИТ.

В последние десятилетия особый интерес при изучении фармакодинамики лекарственных средств представляют слюнные и щитовидная железы в силу их анатомических особенностей, поверхностного расположения, особенностей дна

полости рта, как активной всасывающей мембраны, их тесной связи с лимфоглоточным иммунозависимым кольцом.

Учитывая широкие возможности современных ультразвуковых аппаратов с высокочастотными датчиками (с частотой сканирования до 14-16 МГц) в исследовании слюнных и щитовидной желез, доступность использования доплерографии у ребенка любого возраста, неинвазивность и безболезненность метода, отсутствие риска инфицирования при отсутствии данных о реакциях слюнных и щитовидной желез на введение аллергена при АСИТ, следует признать актуальным изучение возможности использования доплерографии этих органов для оценки эффективности АСИТ.

Степень разработанности темы. Как в зарубежной, так и в отечественной литературе имеется большое количество публикаций, посвященных ультразвуковой диагностике, в том числе, и с использованием режима цветового доплеровского картирования, различных заболеваний как щитовидной, так и слюнных желез. При этом сведения об изучении симбиотической реакции этих органов на патологические процессы, происходящие в организме человека, в основном, касаются аутоиммунной патологии щитовидной железы и не затрагивают аллергических реакций.

Цель исследования: разработать ультразвуковые критерии оценки состояния больших слюнных желез у детей и обосновать возможность использования для прогноза эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с пыльцевой аллергией.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние больших слюнных и щитовидной желез по данным ультразвукового и доплерографического исследований у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза в возрасте от 5 до 17 лет, разработать унифицированный метод ультразвуковой оценки.
2. Изучить состояние больших слюнных и щитовидной желез по данным ультразвукового и доплерографического исследований у детей в возрасте от 5 до 17 лет с поллинозом в периоде ремиссии.
3. Дать характеристику изменениям больших слюнных и щитовидной желез по данным ультразвукового и доплерографического исследований у детей с поллинозом после проведения курса аллергенспецифической иммунотерапии различными методами и проанализировать их взаимосвязь с клинической эффективностью иммунотерапии в течение следующего сезона цветения.
4. Оценить возможность использования ультразвукового и доплерографического исследований слюнных и щитовидной желез как предиктивного метода определения эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.

Научная новизна. Впервые дана оценка состояния больших слюнных желез у детей методами цветовой и энергетической доплерографии и оценка паренхиматозного кровотока методом триплексного доплеровского сканирования. Установлено, что у детей с поллинозом в периоде ремиссии, по сравнению с детьми без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза по данным ультразвукового исследования, отмечаются статистически значимо более низкие показатели индекса резистентности ($p < 0,05$) и снижение активности тканевого кровотока паренхиматозных сосудов во всех трех парах больших слюнных желез, наиболее выраженное (вплоть до отсутствия) в

подъязычных железах ($p < 0,05$), что опосредованно подтверждает наличие латентного иммунного воспаления лимфоидной ткани.

Изучена степень корреляции между показателями паренхиматозной гемодинамики больших слюнных желез до и после проведения АСИТ различными методами и доказана зависимость эффективности АСИТ и метода введения аллергенных препаратов. Показано, что вне зависимости от степени эффективности проводимой терапии, наблюдается улучшение кровотока вплоть до его нормализации в слюнных железах после АСИТ, при этом наибольший прирост показателей отмечается в подъязычных слюнных железах ($p < 0,05$), а также в группе детей, получавших АСИТ сублингвальным методом ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует об активации местного иммунного ответа. При эндоназальном методе АСИТ нормализация кровотока в больших слюнных железах не зарегистрирована.

Впервые разработаны информативные ультразвуковые критерии, позволяющие прогнозировать положительный эффект АСИТ на основании изменений показателей паренхиматозной гемодинамики больших слюнных желез.

Установлено, что в качестве предиктора будущей эффективности АСИТ наиболее значим показатель индекса резистентности - $IR \geq 0,6$ через месяц после окончательного курса ($p < 0,05$). Доказано, что проведение ультразвукового доплеровского исследования кровотока щитовидной железы у детей на фоне проведения АСИТ нецелесообразно, так как влияние на нее проводимой терапии отсутствует.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработана новая неинвазивная методика оценки паренхиматозного кровотока больших слюнных желез у детей (Приложение 1). Впервые составлены референтные таблицы показателей гемодинамики слюнных желез у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза (Приложение 2).

Охарактеризована количественно реакция паренхиматозного кровотока больших слюнных и щитовидной желез у детей с поллинозом до и после проведения курса АСИТ.

Показано, что выявленная в исследовании активация паренхиматозного кровотока больших слюнных желез является одним из предиктивных диагностических критериев оценки эффективности проводимой терапии, на основании чего разработан способ оценки эффективности лечения поллиноза у детей (Патент РФ № 2322192 от 14.09.2006).

Методология и методы исследования. Проведено сравнительное проспективное рандомизированное исследование, включающее основную группу и группу сравнения. Рандомизация осуществлялась методом «конвертов». Исследование проведено в 3 этапа – до начала АСИТ, через месяц и через год. Были использованы общеклинические, аллергологические, иммунологические, инструментальные, ультразвуковые, доплерографические методы обследования. Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту.

1. У детей с поллинозом показатели гемодинамики трех пар больших слюнных желез по данным ультразвуковой доплерографии статистически значимо

ниже, чем у здоровых детей, при этом наиболее выраженные изменения отмечаются в подъязычных железах. Щитовидная железа остается интактной.

2. Нормализация и стабилизация показателей интрапаренхиматозной гемодинамики после основного курса АСИТ является предиктором эффективности проведенной терапии, что подтверждается клинической эффективностью, оцененной в сезон цветения.

3. Наиболее эффективным и оптимальным с точки зрения проведения АСИТ можно считать сублингвальный метод, показавший максимальную активацию кровотока в слюнных железах, наибольшую клиническую эффективность.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов обеспечивается достаточной по объему и репрезентативности выборкой (200 детей, из них – 160 пациентов с аллергическими заболеваниями), наличием рандомизации, использованием современных методов клинико-лабораторного и инструментального обследования, адекватной статистической обработкой.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в практику работы отделения восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями и болезнями органов дыхания, консультативного отделения и отдела ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; Центра ультразвуковой диагностики городской детской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на X, XI, XVII, XIX конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2006, 2007, 2013, 2016 гг.), на ежегодных научно-практических конференциях педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Москва, 2006 г.; Красноярск, 2012 г.), XIV Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007 г.), III Европейском конгрессе педиатров Europaediatrics-2008 (Istanbul, 2008 г.).

Личное участие диссертанта. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, глава в монографии. Автором получен патент РФ № 2322192 от 14.09.2006.

Объем и структура диссертации. Общий объем работы составляет 143 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 232 источника, из них 86 - отечественных и 146 - иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических групп. В исследовании под наблюдением находилось 200 детей в возрасте от 5 до 17 лет: 160 детей с поллинозом в периоде ремиссии (средний возраст $11,9 \pm 3,3$ лет) и 40 детей группы сравнения – детей без

проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза (Группа I), средний возраст $10,8 \pm 4,1$ лет. Исследование проводилось в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (и.о. директора – д.м.н., профессор Фисенко А.П.) в отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания (заведующая отделением – к.м.н. Алексеева А.А.) и в отделении ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии (главный врач – к.м.н. Русинова Д.С.) в соответствии с планом научно-исследовательских работ, утвержденным Ученым советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Дизайн исследования. Длительность исследования составила 3 года. Исследование включало в себя 3 этапа. На 1-м этапе проводились общеклиническое, доплерографическое исследование слюнных и щитовидной желез в группе сравнения (детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза). 2 этап включал в себя общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое исследования, а также ультразвуковое и доплерографическое исследования слюнных и щитовидной желез в детей с поллинозом до проведения курса АСИТ и через 1 месяц. До включения в исследование ни один ребенок не получал аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). Рандомизация пациентов с поллинозом проводилась с использованием метода «конвертов» на 4 подгруппы в зависимости от метода проводимой АСИТ: сублингвальный метод (Группа II), парентеральный метод (Группа III), эндоназальный метод (Группа IV); комбинированный (сублингвально+парентерально) метод (Группа V). На 3-м этапе исследования проводилось катамнестическое наблюдение за пациентами с поллинозом через год в течение последующего сезона поллинииции для оценки эффективности проведенной терапии в зависимости от ее метода, а также с целью выявления взаимосвязей в изменениях параметров кровотока слюнных и щитовидной желез с эффективностью терапии. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Иммунологические и аллергологические методы обследования. Основные нозологические формы поллинозов были представлены аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом, бронхиальной астмой. Сезонность указанных нозологических форм определялась в соответствии со следующими критериями: четкий сезонный характер заболевания, данные анамнеза, положительные результаты специфического аллергологического тестирования к пыльцевым аллергенам. Диагнозы «бронхиальная астма», «аллергический ринит» верифицировали на основании критериев, изложенных в отечественных и зарубежных регламентирующих документах (Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова, 2010; ARIA, 2008; GINA, 2008). Диагноз верифицировали в соответствии с критериями, изложенными в Национальном руководстве по аллергологии и иммунологии под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, 2009 г.

Исследование кожной чувствительности к аллергенам проводилось с использованием стандартных пыльцевых аллергенов производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток; а также бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова. Оценка результатов кожного тестирования (табл. 1) проводилась через 20 минут по стандартной схеме (Соколова Т.С., Студеникин М.Я. «Аллергические болезни у детей»).

Дети 5-17 лет, участвовавшие в исследовании, N=200

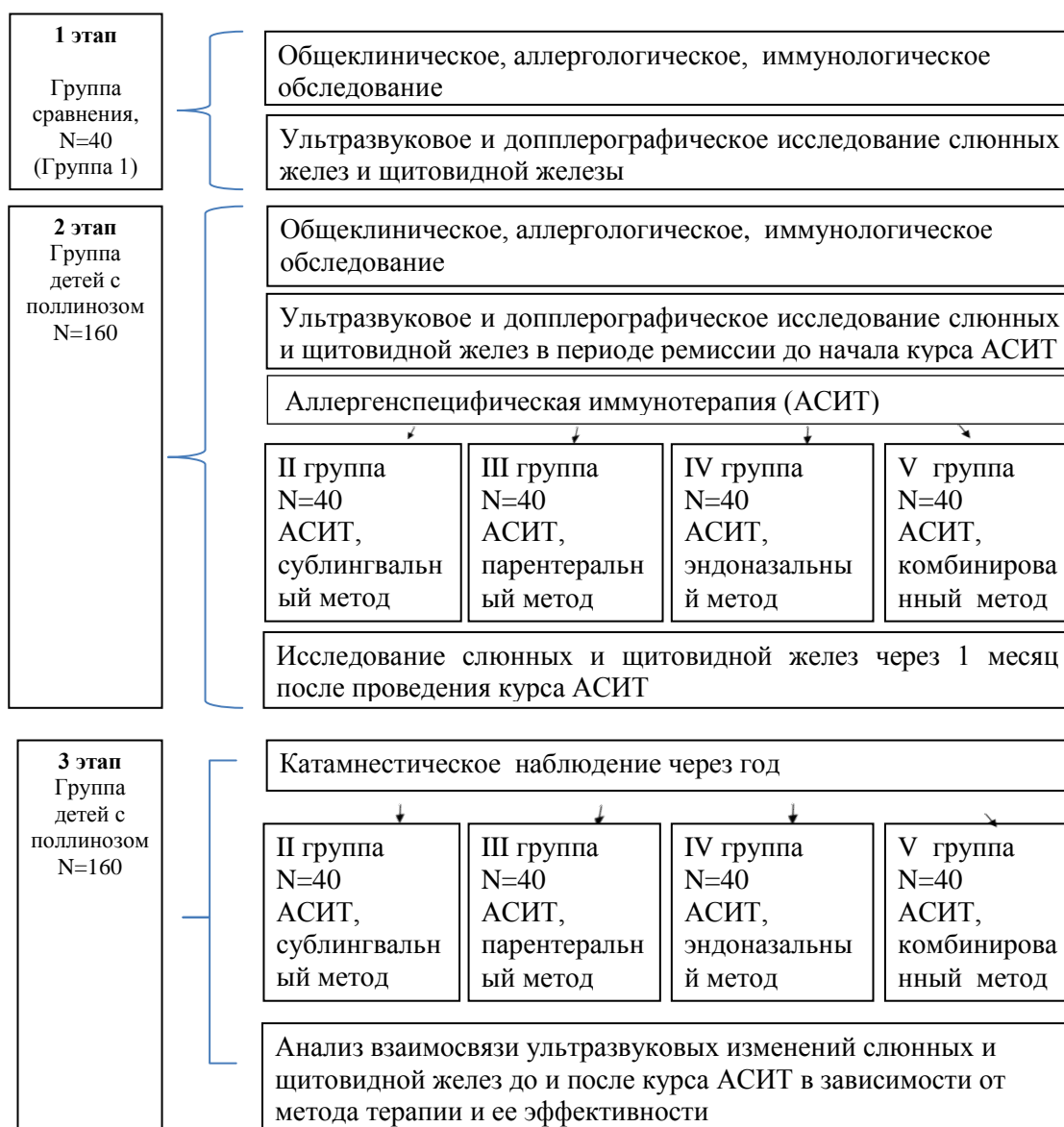


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Оценка результатов кожных скарификационных проб с неинфекционными аллергенами

(-)	отсутствие отличий от контрольных реакций;
(±)	область эритемы с волдырем диаметром 2 мм и менее в ее центре
(+)	область эритемы с волдырем диаметром 3 мм в ее центре
(++)	умеренная эритема с волдырем 4-5 мм;
(+++)	выраженная эритема с волдырем 6-7 мм
(++++)	выраженная эритема с большим волдырем более 8 мм и/или псевдоподиями.

Определение общей концентрации IgE и концентрации sIgE к пыльцевым аллергенам в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB).

Инструментальные методы. Исследование функции внешнего дыхания проводилось методом компьютерной флоуметрии на аппарате «Спиро-тест РС» (Россия) в отделении инструментальной и лабораторной диагностики НИИ педиатрии «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, заведующая – д.м.н. Кожевникова О.В. Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% (МОС75, МОС50, МОС25).

Ультразвуковое и доплерографические исследования. Всем обследуемым детям проводилась эхография слюнных желез (СЖ) и щитовидной железы (ЩЖ) на аппарате Voluson 730 expert линейным мультисекторным датчиком с частотой сканирования 10-16 МГц и длиной излучающей поверхности до 40 мм путем полипозиционного исследования больших слюнных желез в В-режиме с последующим применением цветового и энергетического доплеровского картирования в сочетании с импульсной доплерометрией при горизонтальном положении пациента в положении лежа на спине с незначительно запрокинутой головой в следующей последовательности: околоушная железа, поднижнечелюстная железа, подъязычная железы, щитовидная железа. Оценивалась интенсивность кровотока с последующим определением индекса резистентности паренхиматозных сосудов.

Исследование с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерометрии осуществлялось при следующих параметрах системы: шкала PRF 0,9 kHz (скорость паренхиматозного кровотока 3 см/сек), WMF low1, Frq mid, Gain 2,0, Pwr 100 %.

Из абсолютных показателей артериального кровотока оценивались пиковая систолическая (PSV) и конечная диастолическая (EDV) скорости. Из относительных – индекс резистентности (IR), а также систоло-диастолическое соотношение (S/D). Исследование каждой железы проводилось поочередно справа и слева. В В-режиме оценивали паренхиму, ее структуру, эхогенность, строку, проток железы, наличие лимфатических узлов в структуре железы.

Для исключения ошибочных результатов, в связи с тем, что через слюнные железы проходит большое количество магистральных артерий, оценивались только мелкие паренхиматозные сосуды со скоростью кровотока до 7-10 см/сек максимально, что требовало выставления шкалы цветового доплера на скорость не выше 3 см/сек. Визуализация околоушной железы проводилась при расположении датчика параллельно ветви нижней челюсти, тотчас ниже мочки уха и при перпендикулярном положении датчика для оценки железы во фронтальной плоскости, что позволяет получить изображение и произвести оценку всех анатомических структур (рис. 2А). Ультразвуковое исследование поднижнечелюстной железы проводилось при расположении датчика в поднижнечелюстном треугольнике параллельно основанию нижней челюсти (рис. 2В). Методика исследования подъязычных СЖ заключалась в получении изображения обеих желез во фронтальной плоскости при сканировании из подбородочного доступа, путем перемещения датчика спереди назад от подбородка к подъязычной кости (рис. 2С).

Исследование щитовидной железы включало ультразвуковое сканирование железы в трех основных плоскостях – в поперечной, когда

измерялась максимальная толщина перешейка и ширина каждой доли, и в двух косо-продольных (для каждой доли), когда измерялись их толщина и длина (рис. 2D.1 и 2D.2). При этом оценивались расположение железы, эхогенность и эхоструктура ткани, а также наличие в ней узловых образований.

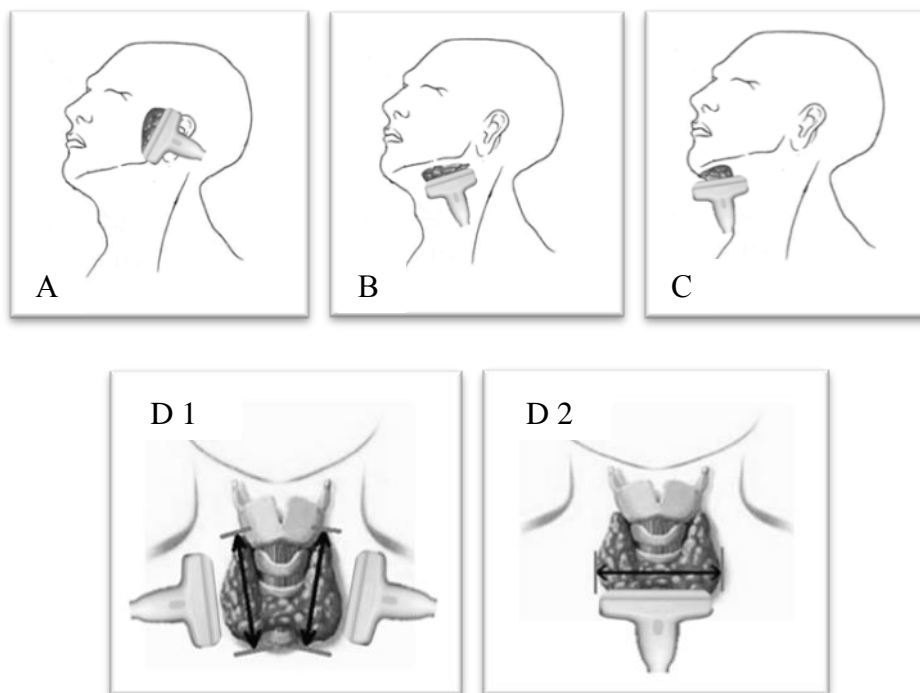


Рисунок 2. Положение датчика при исследовании слюнных и щитовидной желез

- A. Положение датчика при исследовании околоушной железы
- B. Положение датчика при исследовании поднижнечелюстной железы
- C. Положение датчика при исследовании подъязычной железы
- D. Схема УЗИ щитовидной железы, положение датчика
 - D.1. косо-продольное , D.2. поперечное

Методика проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

АСИТ проводили водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов (ОАО «Биомед» имени И.И. Мечникова, Россия) сублингвальным, парентеральным, эндоназальным и комбинированным (сублингвальным + парентеральным) методами по ускоренной схеме (Порошина Ю.А. и соавт., 1988 г.). Применение водно-солевого экстракта для проведения АСИТ указанными методами было одобрено ЛНЭК ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Схема проведения АСИТ включала основной курс (набор дозы аллергена) и поддерживающий курс (введение аллергена в дозе, максимально допустимой для каждого пациента), который заканчивался за 2 недели до периода пыления. Введение дозы проводили в условиях дневного стационара под наблюдением врача аллерголога. За состоянием ребенка наблюдали в течение 40-60 минут. Оценивались частота и выраженность нежелательных явлений: местных — в виде зуда периоральной области, отека и зуда слизистой оболочки ротовой полости, зуда ушных раковин, отека век, затруднения носового дыхания, ринореи, гиперемии и болезненности в месте инъекции, а также системных реакций:

анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм, усталость, слабость, тошнота, боли в животе, боли в суставах.

Всем пациентам назначались индивидуальная гипоаллергенная диета, а также элиминационный режим. На весь период лечения исключалось проведение профилактических прививок и туберкулиновых проб.

Оценка эффективности АСИТ осуществлялась по модифицированной схеме А.Д. Адо, в сезон цветения причинно-значимых растений по 4-х балльной системе. Результат расценивали как отличный (4 балла), если после проведенной АСИТ в сезон цветения не отмечалось обострения поллиноза и отсутствовала необходимость в применении медикаментозной терапии. Результат расценивали как хороший (3 балла) при возникновении в сезон цветения незначительных симптомов поллиноза, купирующихся назначением симптоматической терапии. Терапевтический эффект от лечения расценивали как удовлетворительный (2 балла) в случаях, когда в сезон цветения растений возникали типичные проявления поллиноза, но выраженность их была несколько меньше. Неудовлетворительный эффект от АСИТ (1 балл) выражался в отсутствии положительных сдвигов в клиническом течении поллиноза (Балаболкин И.И., 2003).

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Для непрерывных нормально распределенных переменных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Для сравнения значений связанных выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. Анализ качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 . При анализе выборок малого объема, не подчиняющихся закону нормального распределения, вычисляли критерий Манна-Уитни для непарных и критерий Уилкоксона - для парных сравнений. Множественные сравнения проводили с помощью критериев Крускала-Уоллиса и Дункана. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе обследовано 40 детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза в возрасте от 5 до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения диспансеризации. Среди наблюдавшихся детей группы сравнения (Группа I) было практически равномерное распределение обоих полов: 18 (45%) мальчиков и 22 (55%) девочки. Средний возраст детей группы сравнения составил 10,8 ($\pm 4,1$) лет.

Оценка состояния кровотока в больших слюнных и щитовидной железах у детей группы сравнения приведена в таблице 2.

Показатели паренхиматозного кровотока у детей I группы (группы сравнения)

Железа	Пиковая систолическая скорость, PSV Me (25;75)		Конечная диастолическая скорость, EDV Me (25;75)		Индекс резистентности, IR Me (25;75)		Систолю-диастолическое соотношение, S/D Me (25;75)	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
ОУ*	5,9 (4,4;6,9)	5,7 (5,1;7,4)	2,6 (1,6;2,3)	2,8 (1,7;2,5)	0,67 (0,6;0,7)	0,65 (0,6;0,7)	2,9 (2,6;3,1)	2,8 (2,7;3,1)
ПЧ*	5,8 (4,8;6,6)	5,6 (4,7;6,4)	2,1 (1,6;2,3)	2,0 (1,7;2,3)	0,63 (0,6;0,7)	0,64 (0,6;0,7)	2,9 (2,7;3,0)	2,8 (2,7;2,9)
ПЯ*	3,9 (0,0;4,7)	3,9 (0,0;4,7)	1,3 (0,0;1,7)	1,3 (0,0;1,7)	0,61 (0,0;0,6)	0,6 (0,0;0,6)	2,5 (0,0;2,8)	2,5 (0,0;2,8)
ЩЖ*	5,9 (4,6;6,8)		1,9 (1,7;2,3)		0,67 (0,6;0,7)		2,9 (2,7;3,1)	

*ОУ – околоушная железа; ПЧ – поднижнечелюстная железа; ПЯ – подъязычная железа; ЩЖ – щитовидная железа

Примечание: здесь и в других таблицах и рисунках звездочкой * обозначены уровни значимости различий по сравнению с референтной группой при $p < 0,05$

Слюнные железы и щитовидная железа при исследовании в В-режиме представляли собой мелкозернистую структуру средней эхогенности, без дополнительных включений повышенной или пониженной эхогенности, а также без линейных элементов повышенной или высокой эхогенности (без стромального компонента). Протоки слюнных здоровых желез у детей не определялись. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) и энергетическом доплере (ЭД) визуализировались разнонаправленные цветовые сигналы, средней интенсивности (в околоушной, щитовидной и поднижнечелюстной железе); в подъязычной железе, особенно у детей до 10 лет, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) и энергетическом доплере (ЭД) цветовые сигналы регистрировались не всегда – в 57,5% случаев (N = 23), вследствие низких скоростных показателей паренхиматозного кровотока. Примеры доплерографического исследования слюнных желез представлены на рисунке 3.

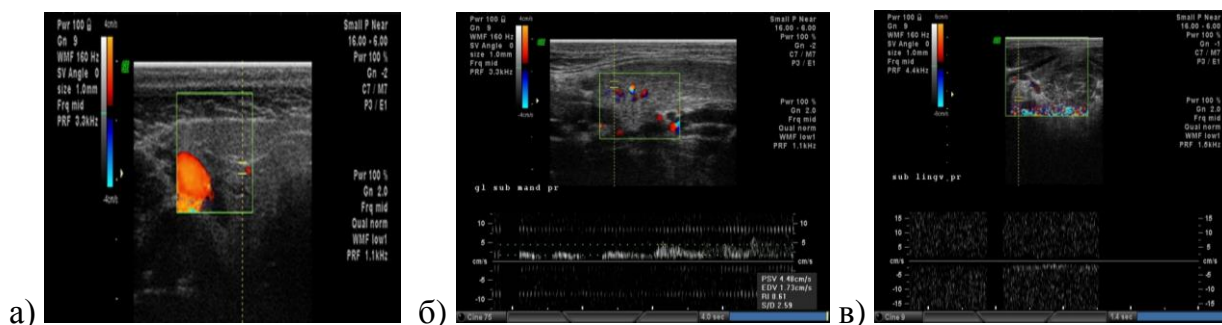


Рисунок 3. Показатели паренхиматозного кровотока СЖ у детей группы сравнения (а - околоушная железа, б - поднижнечелюстная железа, в - подъязычная железа)

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 160 детей с поллинозом в периоде ремиссии, в возрасте от 5 до 17 лет. Среди наблюдавшихся больных преобладали пациенты мужского пола: 108 (67,5%) мальчиков и 52 (32,5%) девочки. Средний возраст пациентов составил 11,9 ($\pm 3,3$) лет. По демографическим характеристикам группа детей с поллинозом не имела значимых отличий от детей группы сравнения. У большинства больных (142 пациента - 88,7%) длительность заболевания составляла более 3 лет.

Наследственность по аллергическим заболеваниям (наличие таких болезней как бронхиальная астма, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз у родственников I степени родства) была отягощена у большинства пациентов - у 124 (77,5%) больных.

Клиническая картина поллиноза была представлена изолированным риноконъюнктивальным синдромом (РКС) у 41 (25,7%) ребенка. У 34 (21,3%) детей имело место сочетание РКС с пыльцевой бронхиальной астмой (легкого и среднетяжелого течения); у 17 (10,6%) детей выявлено сочетание РКС с атопическим дерматитом, а также с другими проявлениями аллергии, в т.ч. с круглогодичным аллергическим ринитом/риносинуситом у - 46 (28,7%), пищевой аллергией у - 22 (13,7%) пациентов.

Результаты кожного и/или лабораторного тестирования показали, что сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев и злаковых была выявлена у всех больных (N = 160, 100%). Сенсibilизация к сорным травам была подтверждена у 98 пациентов (61,25% от всей группы детей с поллинозом). Также выявлено, что у 43 (26,8%) пациентов дополнительно была выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам, у 37 (23,1%) больных - к эпидермальным аллергенам.

В соответствии с дизайном (рис. 1), все больные, принявшие участие в исследовании, были рандомизированы на 4 группы по 40 пациентов в каждой. Детям II группы применяли сублингвальную АСИТ, III группы - парентеральную, осуществляемую подкожным введением аллергенов, IV группы - эндонозальную, пациенты V группы получали комбинированную АСИТ (сублингвально + парентерально).

Эффективность проведенной АСИТ пыльцевыми аллергенами оценивали в сезон цветения причинно-значимых растений. Выявлено, что максимальная эффективность терапии была достигнута среди пациентов, получавших АСИТ сублингвальным методом. Так, положительный эффект АСИТ был достигнут у 34 (85%) пациентов, из них отличный - у 7 (17,5%), хороший - у 19 (47,5%), удовлетворительный - у 8 (20%). У 6 (15%) больных положительных изменений в течении поллиноза после проведения АСИТ не было отмечено (табл. 3).

У пациентов, получавших АСИТ парентеральным (Группа III) и комбинированным (Группа V) методами, после окончания курса лечения эффективность терапии была сопоставимой, положительный результат был отмечен у 29 (72,5%) и 30 (75,0%) пациентов соответственно.

Наихудший результат по эффективности проводимой АСИТ был получен у пациентов IV группы, получавших терапию эндонозальным методом - 22 (55,0%) больных, у 18 (45,0%) результат был неудовлетворительный, т.е. отсутствовали положительные сдвиги в клиническом течении поллиноза.

Оценка эффективности АСИТ у детей с поллинозом

Эффект АСИТ, баллы	II группа АСИТ, сублингвальный метод		III группа АСИТ, парентеральный метод		IV группа АСИТ, эндоназальный метод		V группа АСИТ, комбинированный метод	
	(n=40)	%	(n=40)	%	N=40	%	N=40	%
1-4 балла (положительный)	34	85,0*	29	72,5	22	55,0*	30	75,0
4 (отличный)	7	17,5*	2	5,0	0	0,0*	3	7,5
3 (хороший)	19	47,5	14	35,0	12	30,0	15	37,5
2 (удовлетворительный)	8	20,0	13	32,5	10	25,0	12	30,0
1 (неудовлетворительный)	6	15,0	11	27,5	18	45,0	10	25,0

* $p < 0,05$ между II и IV группами

Характеристика доплерографической картины слюнных и щитовидной желез у пациентов с поллинозом до проведения АСИТ

У всех детей с поллинозом до проведения АСИТ отмечались низкие показатели интрапаренхиматозной гемодинамики практически по всем параметрам во всех слюнных железах, наиболее выраженные – в подъязычных. Для более точной интерпретации полученных данных проведен сравнительный анализ показателей кровотока слюнных и щитовидной желез у группы пациентов с поллинозом и группы сравнения.

При сравнении параметров кровотока околоушных СЖ (рис. 4) было установлено, что группа сравнения имела значимо более высокие значения кровотока по обоим околоушным железам.

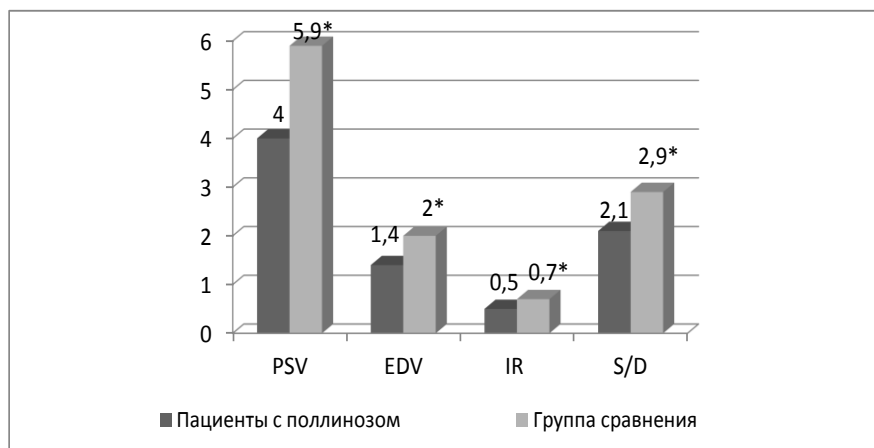


Рисунок 4. Показатели кровотока в околоушных железах у пациентов с поллинозом и детей группы сравнения: PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение

Следует подчеркнуть, что пациенты с полинозом имели более низкие значения показателей индекса резистентности (IR) околоушной железы (0,5 против 0,7, $p < 0,05$), как наиболее информативного угол-независимого показателя, и систоло-диастолического соотношения (S/D) по сравнению со здоровыми детьми (2,1 против 2,9 соответственно, $p < 0,05$). Показатели пиковой систолической скорости (PSV) (4 против 5,9 соответственно, $p < 0,05$) и конечной диастолической скорости (EDV) (1,4 против 2 соответственно, $p < 0,05$) также имеют достоверные различия в группах здоровых детей и пациентов с полинозом. Данные представлены на рисунке 4.

Показатели кровотока в поднижнечелюстных железах также имели значительные различия в группах здоровых детей и пациентов с полинозом. Так, у здоровых детей по сравнению с больными установлены более высокие значения пиковой систолической скорости (PSV) в поднижнечелюстных железах ($p < 0,05$), индекса резистентности (IR) и систоло-диастолического соотношения (S/D) ($p < 0,05$) (рис.5).

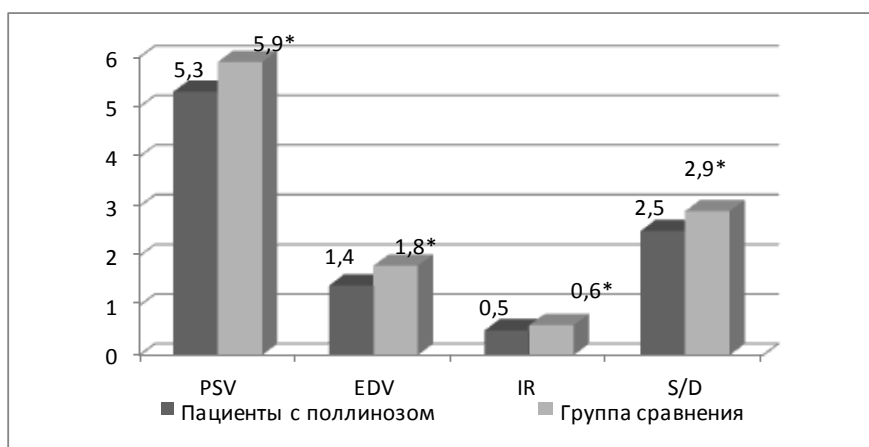


Рисунок 5. Показатели кровотока в поднижнечелюстных железах у пациентов с полинозом и детей группы сравнения: PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение

Иная картина получена при УЗ-исследовании подъязычных желез у пациентов с полинозом: у пациентов с полинозом не удалось установить закономерность тем же методом вследствие малого анатомического размера образования и, соответственно, практически стремящегося к нулю калибра интрапаренхиматозных сосудов в них (рис. 6).

Таким образом, у всех детей с полинозом до проведения АСИТ по сравнению с группой здоровых детей отмечались статистически значимо более низкие показатели интрапаренхиматозной гемодинамики практически по всем параметрам во всех слюнных железах, наиболее выраженные – в подъязычных слюнных железах ($p < 0,05$), что, возможно, следует объяснить отеком диффузно расположенной лимфоидной ткани в структуре желез на фоне хронического аллергического воспаления.

Далее нами было проведено сравнение параметров кровотока щитовидной железы у пациентов с полинозом и группы здоровых детей, показавшее отсутствие значимых различий (рис. 7).

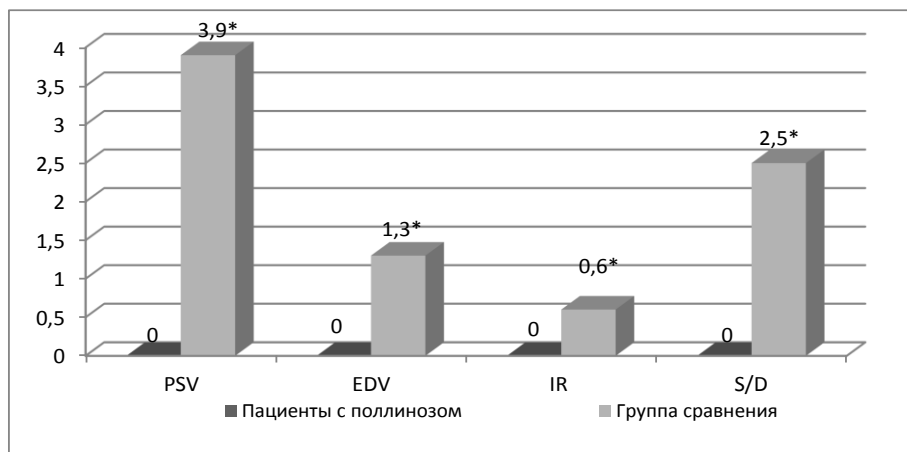


Рисунок 6. Показатели кровотока в подъязычных железах у пациентов с полинозом и детей группы сравнения: PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение

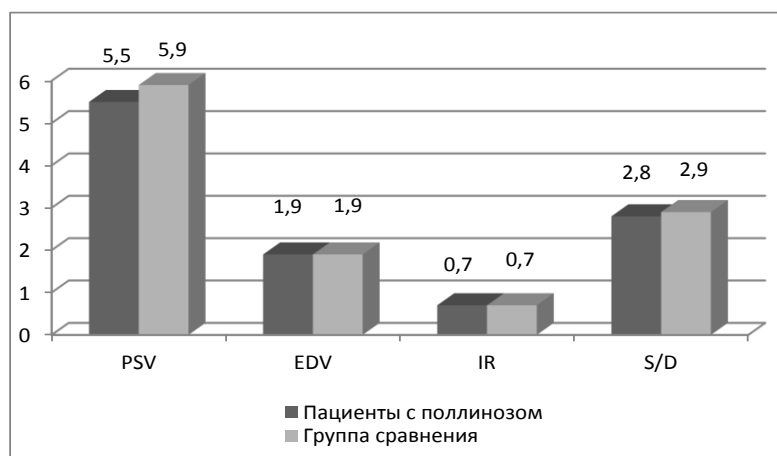


Рисунок 7. Показатели кровотока в щитовидной железе у пациентов с полинозом и детей группы сравнения: PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение

Характеристика доплерографической картины слюнных и щитовидной желез у пациентов с полинозом после проведения АСИТ

У всех детей с полинозом через 1 месяц после проведения курса АСИТ была отмечена тенденция к нарастанию показателей кровотока в слюнных железах. Для более точной интерпретации полученных данных проведен сравнительный анализ показателей кровотока слюнных и щитовидной желез у группы пациентов с полинозом в зависимости от метода АСИТ и в сравнении с группой здоровых

детей. Исследование околоушных желез при проведении АСИТ сублингвальным методом показало увеличение таких параметров кровотока, как пиковая систолическая скорость (PSV) и конечная диастолическая скорость (EDV) справа и слева, $p < 0,05$. Индекс резистентности (IR) и систоло-диастолическое (S/D) соотношение не имели динамики (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в околоушных железах в группе детей, получавших АСИТ сублингвальным методом, до и после лечения

Точка исследования	Пиковая систолическая скорость (PSV) Me (25;75)		Конечная диастолическая скорость (EDV) Me (25;75)		Индекс резистентности (IR) Me (25;75)		Систоло-диастолическое соотношение (S/D) Me (25;75)	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
До лечения	5,4 (4,8;6,3)	5,4 (4,8;6,6)	1,8 (1,7;2,3)	1,9 (1,5;2,2)	0,6 (0,5;0,7)	0,7 (0,5;0,7)	2,8 (2,1;3,1)	2,9 (2,1;3,3)
После лечения	6,2* (5,1;7,3)	6,4* (5,4;7,5)	2,1* (1,7;2,5)	2,2* (1,9;2,8)	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,6)	2,8 (2,7;2,9)	2,8 (2,6;2,8)
p	0,017	0,04	0,008	0,002	0,596	0,967	0,764	0,464

* $p < 0,05$ при сравнении результатов до и после лечения

В поднижнечелюстных железах выявлено повышение значений таких критериев, как индекс резистентности (IR) и систоло-диастолическое соотношение (S/D), причем с высоким уровнем достоверности (0,6 против 0,5, $p < 0,05$). В подъязычных железах после проведенной АСИТ отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение всех показателей кровотока.

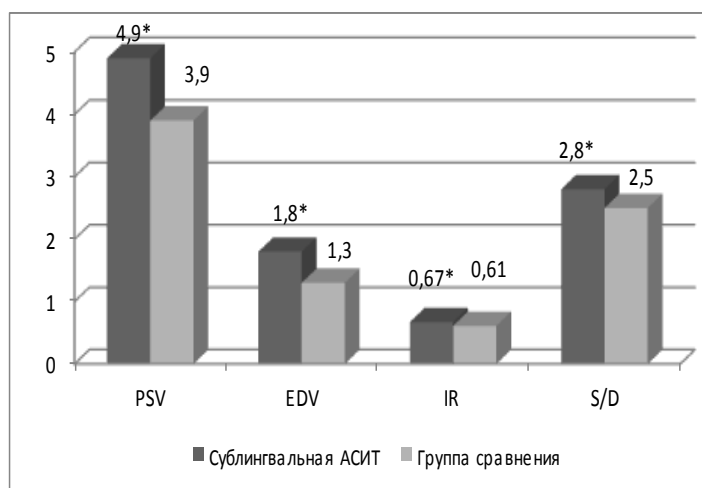


Рисунок 8. Изменения кровотока в подъязычных железах у детей, получивших АСИТ сублингвальным методом: PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение

При сравнении параметров кровотока у пациентов после сублингвального введения аллергенов и группы сравнения различий в показателях кровотока по околоушным и поднижнечелюстным железам не выявлено, а в подъязычных

железах в основной группе значения всех показателей увеличились настолько, что превысили значения группы сравнения: пиковая систолическая скорость (PSV) (4,9 против 3,9 соответственно, $p=0,05$), конечная диастолическая скорость (EDV) (1,8 против 1,3, $p=0,05$), индекс резистентности (IR) (0,67 против 0,61, $p<0,05$), систоло-диастолическое соотношения (S/D) (2,8 против 2,5, $p<0,05$), (рис. 8).

В группе детей, получавших АСИТ парентеральным методом, в околоушных железах на фоне лечения значимо повысились показатели пиковой систолической скорости (5,2 против 4,0, $p<0,05$) и систоло-диастолического соотношения (2,7 против 2,1 соответственно, $p<0,05$), отмечалось статистически значимое увеличение индекса резистентности (IR) (0,63 против 0,5, $p<0,05$) и систоло-диастолического соотношения S/D (2,7 против 2,1, $p<0,05$). Все остальные показатели также выросли, однако статистически значимой разницы выявлено не было.

Сравнительный анализ результатов исследования подъязычных желез в группе детей, получивших АСИТ парентеральным методом, показал, что после курса терапии все параметры кровотока достоверно повысились, как справа, так и слева (табл. 5).

Таблица 5

Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в подъязычных железах в группе детей, получавших АСИТ парентеральным методом, до и после лечения

Точка исследования	Пиковая систолическая скорость, PSV Me (25;75)		Конечная диастолическая скорость, EDV Me (25;75)		Индекс резистентности, IR Me (25;75)		Систоло-диастолическое соотношение, S/D Me (25;75)	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
До лечения	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
После лечения	1,5* (0,0;5,2)	1,5* (0,0;5,1)	0,5* (0,0;1,9)	0,5* (0,0;1,8)	0,3* (0,0;0,6)	0,3* (0,0;0,6)	1,2* (0,0;2,8)	1,3* (0,0;2,7)
p	0,001	0,001	0,004	0,004	0,006	0,012	0,001	0,001

* $p<0,05$ при сравнении результатов до и после лечения

При сравнении показателей кровотока после АСИТ в группе детей, получавших терапию парентеральным методом, и показателей здоровых детей установлено, что часть параметров не достигли значений группы сравнения: по околоушной слюнной железе – пиковая систолическая скорость (PSV) (5,2 против 5,9 у здоровых, $p<0,05$), конечная диастолическая скорость (EDV) (1,9 против 2,0 соответственно, $p<0,05$) и индекс резистентности (IR) (0,6 против 0,7, $p<0,05$). Кровоток в поднижнечелюстных железах отличался только по критериям пиковой систолической скорости (PSV) (4,4 против 5,4 у здоровых, $p<0,05$) и конечной диастолической скорости (EDV) (1,7 против 2,0, $p<0,05$).

Сравнительный анализ доплерографических характеристик пациентов, получивших АСИТ методом эндоназального введения продемонстрировал отсутствие положительной динамики в показателях кровотока в околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных железах после курса лечения. Результаты повторного исследования в группе детей, получавших АСИТ эндоназальным методом, в сравнении с показателями кровотока группы здоровых детей, имели

статистически значимо меньшие показатели в околоушных железах: индекс резистентности (IR) (0,5 против 0,7 у здоровых детей, $p < 0,05$), систоло-диастолическое соотношение (S/D) (2,1 против 2,9 соответственно, $p < 0,05$), пиковая систолическая скорость (PSV) (4,7 против 5,7, $p < 0,05$). В поднижнечелюстных железах различия выявлены по следующим критериям: индекс резистентности (IR) (0,6 против 0,7, $p < 0,05$) и систоло-диастолическое соотношение (S/D) (2,7 против 2,9, $p < 0,05$). Наиболее выраженные отличия получены по всем параметрам кровотока в подъязычных железах, ($p < 0,05$).

Анализ динамики кровотока в группе пациентов, получивших **АСИТ комбинированным методом**, продемонстрировал положительную динамику в поднижнечелюстных железах по критериям индекса резистентности (IR) (0,7 против 0,6, $p < 0,05$) и систоло-диастолического соотношения (S/D) (2,8 против 2,7, $p < 0,05$), но при этом снизились значения конечной диастолической скорости. Исследование кровотока подъязычных желез продемонстрировало отчетливую положительную динамику по всем параметрам, $p < 0,05$.

Сравнительный анализ кровотока пациентов данной группы после лечения и здоровых детей показал противоречивые результаты. Так, в околоушных железах выявлены достоверно более низкие значения таких критериев, как: пиковая систолическая скорость (PSV) (4,8 против 5,9 у здоровых, $p < 0,05$), индекс резистентности (IR) (0,6 против 0,7 соответственно, $p < 0,05$), систоло-диастолическое соотношение (S/D) (2,7 против 2,9, $p < 0,05$).

В поднижнечелюстных были снижены значения следующих показателей: пиковая систолическая скорость (PSV) (5,0 против 5,9 у здоровых, $p < 0,05$) и конечная диастолическая скорость (EDV) (1,7 против 2,1, $p < 0,05$). Показатели индекса резистентности (IR) и систоло-диастолического соотношения (S/D) не отличались от цифр здоровых детей.

В то же время отмечалось значимое повышение кровотока в подъязычных железах, которое превышало значения у здоровых детей по параметрам пиковой систолической скорости (PSV) (4,5 против 3,9 соответственно, $p < 0,05$) и конечной диастолической скорости (EDV) (1,7 против 1,3, $p < 0,05$) соответственно, что, возможно, стало следствием воздействия сублингвального компонента проведения АСИТ.

Результаты доплерографического исследования щитовидной железы у детей во всех группах продемонстрировали отсутствие динамики на фоне проведенного лечения.

Таким образом, полученные данные показывают, что при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах АСИТ значения показателей кровотока слюнных желез на доплерографии статистически значимо изменялись в сторону его улучшения. При этом наибольший прирост показателей отмечался в показателях кровотока подъязычных слюнных желез, причем максимальные изменения зарегистрированы в группе детей, получавших АСИТ сублингвальным методом.

АНАЛИЗ ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВОТОКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КАК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ

По данным настоящего исследования было показано, что наиболее эффективным методом АСИТ является сублингвальный, что позволило выдвинуть

предположение о том, что средние показатели в данной группе пациентов значительно отличались от средних значений в группах пациентов, получавших АСИТ другими методами, за счет меньшего количества случаев неэффективности терапии. Поскольку наиболее значимые изменения кровотока в динамике получены при доплерографии подъязычных слюнных желез, далее проведен сравнительный анализ показателей доплерографии подъязычных СЖ в зависимости от эффективности АСИТ, осуществленной различными методами.

Так, исследование параметров кровотока у пациентов, чьи симптомы купировались или значительно снизились после курса АСИТ сублингвальным методом, показало, что в подъязычных железах значения всех параметров значительно превысили показатели группы здоровых детей: пиковая систолическая скорость (PSV) (4,9 против 3,9 соответственно, $p=0,039$), конечная диастолическая скорость (EDV) (1,8 против 1,3, $p=0,045$), индекс резистентности (IR) (0,6 против 0,5 при норме 0,6-0,7, $p=0,035$), систоло-диастолическое соотношения (S/D) (2,8 против 2,5, $p=0,047$). У 6 (15%) больных, получавших АСИТ сублингвальным методом без положительного эффекта в динамике, все показатели доплерографии подъязычных желез были сопоставимы с данными группы сравнения и, соответственно, были ниже показателей тех детей, у которых АСИТ сублингвальным методом оказалась эффективной. Статистический анализ в данной группе пациентов не проводился из-за малого числа выборки. При исследовании повторных данных доплерографии подъязычных желез в группе детей, получавших АСИТ комбинированным способом с положительным эффектом в динамике, также отмечалось статистически более высокие показатели кровотока в подъязычных железах в сравнении с показателями группы здоровых детей по параметрам пиковой систолической скорости (PSV) (4,5 против 3,9 соответственно, $p=0,047$) и конечной диастолической скорости (EDV) (1,7 против 1,3, $p=0,039$) соответственно. Аналогичные данные получены и для группы детей, получавших АСИТ парентерально. Доплерографические показатели детей, получивших АСИТ парентеральным и комбинированным методом без положительного эффекта были ниже таковых в группе сравнения, однако статистических различий выявлено не было. Сравнительный анализ доплерографических характеристик пациентов, получивших АСИТ методом эндоназального введения, до и после лечения вне зависимости от эффективности терапии продемонстрировал отсутствие визуализации кровотока в подъязычной железе.

Таким образом, средние показатели кровотока при доплерографии подъязычных слюнных желез у детей, у которых АСИТ оказалась эффективной, были статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения, что, по всей видимости, объясняется активацией кровотока в подъязычных слюнных железах и косвенно свидетельствует об усилении местного иммунного ответа.

Учитывая то, что индекс резистентности (IR) является основным угло-независимым показателем гемодинамики, что может быть использовано в качестве предиктивного метода оценки будущей эффективности АСИТ при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах, продемонстрировавших наиболее значимые приросты показателей кровотока после курса АСИТ, среди остальных показателей кровотока был выбран индекс резистентности (IR). Выявлено, что при значении $IR \geq 0,6$ в подъязычных железах вне зависимости от метода проведения АСИТ (за исключением эндоназального) эффективность терапии (от отличной до удовлетворительной) составила 93%, что позволяет использовать данный

показатель как предиктивный маркер эффективности АСИТ. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Частота регистрации положительного эффекта АСИТ при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах в зависимости от показателей индекса резистентности (IR) кровотока в подъязычных слюнных железах (после курса АСИТ)

Значение IR	Регистрация положительного эффекта АСИТ, %
$\geq 0,6^*$	93,0% (OR = 252,4; RR = 18,6)
$< 0,6$	5,0%

* $p < 0,05$

Таким образом, нарастание значения индекса резистентности (IR) в подъязычных железах после курса АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методами до 0,6 и выше свидетельствует о высокой вероятности (93%) будущей эффективности АСИТ.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Алгоритм проведения исследования больших слюнных желез и щитовидной железы у детей

Ультразвуковое исследование проводится линейным мультисекторным датчиком с частотой сканирования 10-16 МГц путем полипозиционного сканирования слюнных желез в В-режиме, с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК), с помощью которого оценивается наличие или отсутствие кровотока в исследуемом органе и импульсной доплерометрии, которая позволяет оценить характеристики паренхиматозного кровотока.

Положение ребенка: на спине с запрокинутой назад головой. Исследование проводится в следующей последовательности: околоушная железа, поднижнечелюстная железа, подъязычная железа. Исследование проводят поочередно справа и слева. В В-режиме оценивают паренхиму, ее структуру, эхогенность, строение, проток железы, наличие лимфатических узлов в структуре железы. Исследование с применением ЦДК и импульсной доплерометрии проводят при следующих параметрах системы: шкала PRF 0,9 kHz (скорость паренхиматозного кровотока 3 см/сек), WMF low1, Frq mid, Gain 2,0, Pwr 100 %. Оценивают показатели паренхиматозного кровотока: PSV (пиковая систолическая скорость) cm/s, EDV (конечная диастолическая скорость) cm/s, RI индекс резистентности (ИР), S/D систоло-диастолическое соотношение.

Для определения будущей эффективности АСИТ сублингвальным, парентеральным или комбинированным (сублингвальный + парентеральный) методами проводится ультразвуковое исследование больших слюнных желез до курса АСИТ и через 1 месяц после ее проведения. Эффективность проводимой терапии оценивают на основании измерения интенсивности кровотока при цветовом (ЦДК) и энергетическом (ЭД) доплеровском картировании с последующим определением индекса резистентности при заданных параметрах системы, одинаковых для всех детей в обязательном сравнении с щитовидной железой, исследование которой включает сканирование в поперечных и продольных проекциях. При этом оцениваются расположение железы, эхогенность и эхоструктура ткани, а также наличие в ней узловых образований. Сканирование

осуществляется в трех основных плоскостях: в поперечной, когда измеряется максимальная толщина перешейка и ширина каждой доли, и в двух косо-продольных (для каждой доли), когда измеряется их толщина и длина. Затем проводится доплерография с оценкой гемодинамики и определением индекса резистентности интрапаренхиматозных сосудов (см. рисунок 2).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Большие слюнные железы у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза при исследовании в В-режиме представляют собой мелкозернистую структуру средней эхогенности, без дополнительных включений повышенной или пониженной эхогенности, а также без линейных элементов повышенной или высокой эхогенности.

Референсные значения показателей кровотока больших слюнных желез у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза представлены в таблице 7.

Таблица 7

Референсные значения показателей кровотока у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза

Железа	Пиковая систолическая скорость, PSV Me (25;75)		Конечная диастолическая скорость, EDV Me (25;75)		Индекс резистентности, IR Me (25;75)		Систолическое диастолическое соотношение, S/D Me (25;75)	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
ОУ*	5,9 (4,4;6,9)	5,7 (5,1;7,4)	2,6 (1,6;2,3)	2,8 (1,7;2,5)	0,67 (0,6;0,7)	0,65 (0,6;0,7)	2,9 (2,6;3,1)	2,8 (2,7;3,1)
ПЧ*	5,8 (4,8;6,6)	5,6 (4,7;6,4)	2,1 (1,6;2,3)	2,0 (1,7;2,3)	0,63 (0,6;0,7)	0,64 (0,6;0,7)	2,9 (2,7;3,0)	2,8 (2,7;2,9)
ПЯ*	3,9 (0,0;4,7)	3,9 (0,0;4,7)	1,3 (0,0;1,7)	1,3 (0,0;1,7)	0,61 (0,0;0,6)	0,6 (0,0;0,6)	2,5 (0,0;2,8)	2,5 (0,0;2,8)
ЩЖ*	5,9 (4,6;6,8)		1,9 (1,7;2,3)		0,67 (0,6;0,7)		2,9 (2,7;3,1)	

*ОУ – околоушная железа; ПЧ – поднижнечелюстная железа; ПЯ – подъязычная железа; ЩЖ – щитовидная железа

ВЫВОДЫ

1. Впервые дана оценка состояния больших слюнных желез у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза методами цветовой и энергетической доплерографии, оценка паренхиматозного кровотока методом триплексного доплеровского сканирования. Показано, что большие слюнные железы при исследовании в В-режиме представляют собой мелкозернистую структуру средней эхогенности, без дополнительных включений повышенной или пониженной эхогенности, а также без линейных элементов повышенной или высокой эхогенности. Разработаны референсные значения, представлены в Приложении 2.
2. У детей 5-17 лет с поллинозом в периоде ремиссии, по сравнению с детьми без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза по данным ультразвукового исследования, отмечаются статистически значимо более низкие показатели индекса резистентности ($p < 0,05$) и отсутствие активности тканевого кровотока паренхиматозных сосудов во всех трех парах больших слюнных желез, наиболее выраженное в подъязычных железах ($p < 0,05$), что может опосредованно свидетельствовать о латентном иммунном воспалении.

3. После проведения курса АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методами, вне зависимости от ее эффективности эхографически отмечаются нормализация показателей паренхиматозной гемодинамики больших слюнных желез, стабилизация индекса резистентности внутриорганных сосудов, активация тканевого кровотока, $p < 0,05$. При этом наибольший прирост показателей отмечается в подъязычных слюнных железах ($p < 0,05$), максимально - в группе детей, получавших АСИТ сублингвальным методом ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует об усилении местного иммунологического ответа. При эндоназальном методе АСИТ нормализация кровотока в больших слюнных железах не зарегистрирована.
4. Предиктивным эхографическим маркером будущей эффективности АСИТ при сублингвальном, парентеральном, комбинированном (сублингвальный + парентеральный) методах является значение индекса резистентности (IR) подъязычных слюнных желез $\geq 0,6$ через месяц после курса АСИТ (OR = 252,4; RR = 18,6, $p < 0,05$).
5. Проведение аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом не влияет на показатели паренхиматозной гемодинамики щитовидной железы.

Практические рекомендации

1. Ультразвуковое исследование и доплерография больших слюнных желез, выполняемые по разработанной методологии, рекомендуются в качестве неинвазивного, доступного, высоко информативного и хорошо воспроизводимого метода оценки анатомо-топографических особенностей и показателей паренхиматозного кровотока у детей («Способ оценки эффективности лечения поллиноза у детей», патент № 2322192 от 14.09.2006, приложение 1, 2).
2. Отсутствие кровотока в подъязычных слюнных железах у детей с поллинозом может расцениваться в качестве критерия степени вовлеченности диффузно-расположенной лимфоидной ткани, а его нарастание до показателей выше нормы, оцениваемое визуально, по количеству резко увеличившихся цветовых сигналов при доплеровском исследовании, является быстрым, неинвазивным и достоверным предиктивным критерием будущей эффективности проводимой терапии.
3. Проведение ультразвукового доплеровского исследования кровотока щитовидной железы у детей на фоне проведения АСИТ нецелесообразно, так как доказано отсутствие влияния на нее проводимой терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Громов И.А., Рязанов М.В., Намазова Л.С. Исследование больших слюнных желез и оценка динамики цитокиновых рецепторов лимфоцитов крови на фоне проведения аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей.// Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва.- 2007. с. 183.
2. Рязанов М.В., Намазова Л.С., Надточий А.Г. Результаты ультразвуковых исследований больших слюнных желез у детей с аллергическими заболеваниями при проведении аллергенспецифической иммунотерапии.// Сборник материалов XI

- Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва. – 2007. с. 585.
3. Громов И.А., Рязанов М.В., Намазова Л.С. Динамика цитокиновых рецепторов лимфоцитов крови и исследование больших слюнных желез на фоне проведения аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей.// Материалы XIV Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва.-2007. с. 281.
 4. Копыльцова Е.А., Семикина Е.Л., Громов И.А., Рязанов М.В., Сублингвальная аллерген-специфическая гипосенсибилизация – реакция лимфоцитов крови и изменения регионарного кровотока.// Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология – междисциплинарные проблемы». Москва. – 2008. с. 136-137.
 5. **Рязанов М.В. Допплерографическая оценка состояния больших слюнных желез у детей с аллергическими заболеваниями при проведении иммунотерапии.// Медицинская визуализация – №3. 2008. с.50-57.**
 6. Ryazanov M. The results of ultrasound examination of major salivary glands with children having allergic diseases undergone allergen specific immunotherapy.// *Europediatrics* – 2008. Istanbul p. 386.
 7. Намазова-Баранова Л.С., Абашидзе Э.А., Алтунин М.М., Алексеева А.А., Аршба С.К., Бакрадзе М.Д., Рязанов М.В., и др. Аллергия у детей: от теории-к практике / под ред.Л.С. Намазовой-Барановой. - М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с.
 8. **Рязанов М.В., Намазова-Баранова Л.С., Надточий А.Г. Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сезонной бронхиальной астмой при помощи доплерографического исследования больших слюнных желез и щитовидной железы.// Педиатрическая фармакология. 2012.- Т. 9, №2. -с. 124-127.**
 9. **Рязанов М.В., Намазова-Баранова Л.С., Горшков М.В., Кротов И.А., Ялтиков В.Ю. Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом с помощью доплерографии подъязычных слюнных желез.// Педиатрическая фармакология. 2016. -Т. 13, №5.-с. 436-442**