

М.В. Рязанов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.Г. Надточий⁴

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴ ФГБУ ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сезонной бронхиальной астмой при помощи доплерографического исследования больших слюнных желез и щитовидной железы

Контактная информация:

Рязанов Михаил Валерьевич, заведующий отделением ультразвуковой диагностики НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: (495) 967-14-20

Статья поступила: 05.12.2011 г., принята к печати: 01.03.2012 г.

Статья посвящена возможностям ультразвуковой диагностики как дополнительного критерия эффективности различных способов введения аллергенов у детей с сезонной бронхиальной астмой в периоде ремиссии при проведении аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Впервые оценена динамика показателей паренхиматозного кровотока слюнных желез и установлена выраженная его активация на фоне проведения АСИТ. Показано, что патогенетически обоснованная терапия приводит к улучшению состояния ребенка, которая эхографически проявляется нормализацией показателей гемодинамики внутриорганных сосудов.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия, бронхиальная астма, диагностика, дети, доплерография, слюнные железы, ультразвуковая диагностика, щитовидная железа.

Бронхиальная астма (БА) — распространенное заболевание у детей. Причиной развития пыльцевой бронхиальной астмы могут быть аллергены трех основных групп растений. Это деревья и кустарники, злаковые

травы, сорные травы [1]. Согласно последним литературным данным, аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный известный метод лечения, способный видоизменить естественное течение

M.V. Ryazanov¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.G. Nadtochy⁴

¹ Scientific Center of Children's Health of RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴ FGBU Central Scientific and Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of Ministry of Health and Social development of Russian Federation, Moscow

Evaluation of the allergen immunotherapy efficiency in children with bronchial seasonal asthma using Doppler examination of the major salivary glands and thyroid gland

The article is devoted to the potentialities of ultrasound diagnostics as an additional criterion for the effectiveness of various methods of introducing allergens in children with seasonal asthma in remission during allergen immunotherapy (AIT). For the first time the dynamics of parenchymal blood flow to the salivary glands of the background of the allergen immunotherapy has been evaluated. It was established that during AIT the significant activation of parenchymal blood flow was noted. It is shown that the pathogenetically substantiated therapy leads to improvement of the child state, which echographically was demonstrated by the normalization of hemodynamic intraorganic vessels.

Key words: allergen immunotherapy, asthma, diagnosis, children, Doppler, salivary glands, ultrasound, thyroid gland.

аллергической болезни [1, 2]. При проведении АСИТ клинический эффект проявляется длительной ремиссией, предупреждением прогрессирования болезни и расширения спектра причинно-значимых аллергенов, а также уменьшением дозировок препаратов, используемых для базисной терапии, и тем самым сокращением, стоимости дальнейшего лечения [3].

В настоящее время активно обсуждается проведение АСИТ такими неинвазивными методами, как сублингвальный и эндоназальный. Достаточно высокая эффективность этих методов лечения связана с легкой всасываемостью аллергенов со слизистой оболочки носа, ротовой полости и их быстрым проникновением в регионарную лимфатическую систему [4].

Изучение слюнных желез в настоящее время привлекает все больше внимания ученых и врачей различных специальностей. Исследование этого органа (в частности ультразвуковое) имеет ряд преимуществ по сравнению с другими рутинными методами лабораторной диагностики, особенно с использованием крови, учитывая распространенность инфекционных заболеваний (ВИЧ, вирусные гепатиты и др.): простота и доступность метода у ребенка любого возраста без каких-либо негативных последствий, неинвазивность и безболезненность, отсутствие риска инфицирования, возможность многократного проведения. Особенность анатомии слюнных желез, их поверхностное расположение, особенность дна полости рта как активной всасывающей мембраны широко используют в клинической практике при изучении фармакодинамики лекарственных средств [5].

Целью работы явилось изучение ультразвуковой диагностики как дополнительного критерия эффективности различных способов введения аллергенов у детей с полинозом в периоде ремиссии при проведении АСИТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в отделении ультразвуковой диагностики и отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН. Для решения поставленных задач нами было обследовано 200 детей: 40 здоровых — в качестве группы сравнения и 160 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с полинозом в периоде ремиссии.

Основная группа детей с аллергическими болезнями была разделена на четыре равные подгруппы согласно методу проведения АСИТ: подкожному (ПК), сублингвальному (СЛ), комбинированному (КМБ) и эндоназальному (ЭН). Группу сравнения составили дети соответствующего пола и возраста, не имеющие аллергических болезней.

В каждой подгруппе отмечалось преобладание лиц мужского пола. В группе сравнения соотношение было сопоставимым. Средний возраст в подгруппах пациентов составил $10,4 \pm 2,9$ лет.

Достоверных возрастных различий ни в группах, ни между группами выявлено не было.

В среднем продолжительность заболевания составила 7,2 года. Пищевая аллергия отмечалась у 79% пациентов. Наследственная отягощенность по аллерги-

ческим болезням выявлена у 67% пациентов, из них по материнской линии — у 36%, по отцовской линии — у 26%, по линии обоих родителей — у 6%. У 57% больных обнаружена поливалентная сенсибилизация, моновалентная — у 43%.

Всем пациентам при поступлении в отделение было проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое (определение массы и длины тела, клинический анализ крови, общий анализ мочи), оценка функции внешнего дыхания, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиограмма; аллергологическое (сбор данных аллергологического анамнеза, постановка кожных скарификационных проб с аллергенами, определение уровня общего IgE), иммунологическое (определение уровней иммуноглобулинов классов A, M, G).

Всем обследуемым детям проводилась эхография на аппарате «Voluson 730 expert» линейным мультисекторным датчиком с частотой сканирования 10–16 МГц путем полипозиционного исследования больших слюнных желез в В-режиме с последующим применением цветового и энергетического доплеровского картирования в сочетании с импульсной доплерометрией в следующей последовательности: околоушная железа, поднижнечелюстная железа, подъязычная железа; оценивалась интенсивность кровотока с последующим определением индекса резистентности паренхиматозных сосудов.

Основной объем информации о структуре железы при ультразвуковом исследовании получают при проведении эхографии в В-режиме. Следующим этапом исследования является применение цветового и энергетического доплеровского картирования для определения сосудистого компонента железы, затем импульсная доплерометрия для оценки гемодинамики паренхиматозных сосудов.

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/с максимально, что требует выставления шкалы цветного доплера на скорость не выше 3–5 см/с. Оценивались показатели паренхиматозного кровотока: пиковая систолическая скорость (PSV, см/с), конечная диастолическая скорость (EDV, см/с), индекс резистентности (RI), систоло-диастолическое соотношение (S/D). Степень васкуляризации слюнной железы до и после проведения терапии оценивалась субъективно, по количеству цветовых пикселей. При цветовом доплеровском картировании в них отмечались интенсивные цветовые сигналы с разнонаправленным движением потока крови.

Щитовидную железу исследовали дважды у каждого пациента по стандартной методике — оценка суммарного тиреоидного объема, показателей паренхиматозной гемодинамики.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакета анализа данных Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 6.0. При анализе выборки малого объема, не подчиняющихся закону нор-

мального распределения, вычисляли критерий Манна–Уитни для непарных и критерий Вилкоксона — для парных сравнений. Множественные сравнения проводили с помощью критериев Краскела–Уоллиса и Дункана. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе было оценено состояние кровотока в больших слюнных железах и щитовидной железе у детей с аллергическими болезнями до начала АСИТ и проведено сравнение с группой здоровых детей.

В подгруппе пациентов, которые в дальнейшем получили АСИТ методом подкожного введения, до начала лечения кровотока в правых и левых больших слюнных железах был симметричным, достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$). В подъязычной железе кровотока не определялся, что объясняется анатомическими особенностями ее расположения. Индекс резистентности в этой подгруппе пациентов до начала лечения в целом оказался ниже нормальных значений, которые, по данным литературы, составляют 0,6–0,69.

В подгруппе, в которой АСИТ в последующем проводился сублингвальным методом, показатели кровотока, такие как индекс резистентности и систоло-диастолическое соотношение оказались несколько выше в левой околоушной железе ($p < 0,05$). В подъязычной железе так же, как и в предыдущей подгруппе, кровотока не определялся. Значения индекса резистентности в целом в слюнных железах находились на нижней границе нормы (0,5–0,6).

В дальнейшем по результатам обследования больных, получавших АСИТ комбинированным методом (подкожно + сублингвально), установлено, что до начала терапии в этой подгруппе наблюдались более высокие показатели кровотока в правой околоушной железе по сравнению с левой практически по всем критериям

($p < 0,05$); по остальным железам различий не обнаружено. Значения индекса резистентности в слюнных железах находились на нижней границе нормы (0,6).

У контингента больных, лечившихся эндоназальным методом, выявлены более высокие значения пиковой систолической скорости кровотока в правой околоушной и подчелюстной железах по сравнению с левыми ($p < 0,05$); по остальным показателям достоверных различий не установлено. Кровоток в подъязычных железах не определялся. Индекс резистентности оказался ниже нормативных значений (0,5–0,6).

Достоверных различий в показателях кровотока больших слюнных желез у детей группы сравнения не обнаружено. Обращало на себя внимание, что в отличие от детей с аллергическими болезнями у здоровых кровотока в подъязычных железах определялся. Индекс резистентности соответствовал нормативным значениям — 0,6–0,7.

Таким образом, исследование кровотока до начала проведения АСИТ показало, что различия в ультразвуковых параметрах между подгруппами детей в основной группе кровотока в щитовидной железе был достоверно более высоким, чем в слюнных железах. По сравнению со здоровыми детьми пациенты, имеющие аллергические болезни, до начала АСИТ имели достоверно более низкие показатели кровотока практически во всех больших слюнных железах.

Следующим этапом стало изучение кровотока в больших слюнных железах и щитовидной железе после проведения АСИТ. Необходимо отметить, что общей тенденцией для всех подгрупп, за исключением подгруппы пациентов, в которой методом введения аллергенов был выбран эндоназальный, стало определение наличия кровотока в подъязычной железе, в то же время кровотока в щитовидной железе не имел динамики на фоне проведенного лечения.

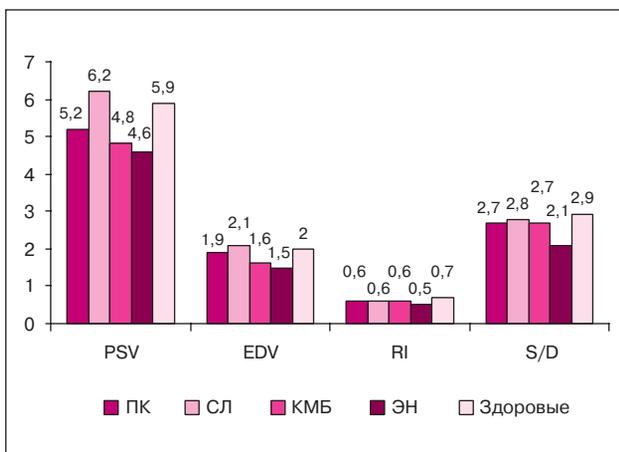
Сравнительный анализ параметров кровотока в правой околоушной железе показал достоверные различия между группами — по PSV ($p = 0,005$), EDV ($p = 0,009$), IR ($p = 0,001$) и S/D ($p = 0,002$) (рис. 1). По критериям пиковой систолической и конечной диастолической скорости наиболее высокие результаты получены с помощью сублингвального метода АСИТ.

В левой околоушной железе также с высоким уровнем достоверности обнаружены различия показателей кровотока между группами по PSV ($p < 0,001$), EDV ($p = 0,004$), IR ($p < 0,001$) и S/D ($p < 0,001$). Различия оказались обусловлены более высокими значениями PSV и EDV в подгруппе пациентов, получавших лечение сублингвальным методом, и более низкими — в подгруппе с использованием эндоназального метода.

Сравнительный анализ продемонстрировал достоверные различия между группами по критериям кровотока в правой подчелюстной железе — PSV ($p < 0,001$), EDV ($p < 0,001$), IR ($p < 0,05$), S/D ($p < 0,005$).

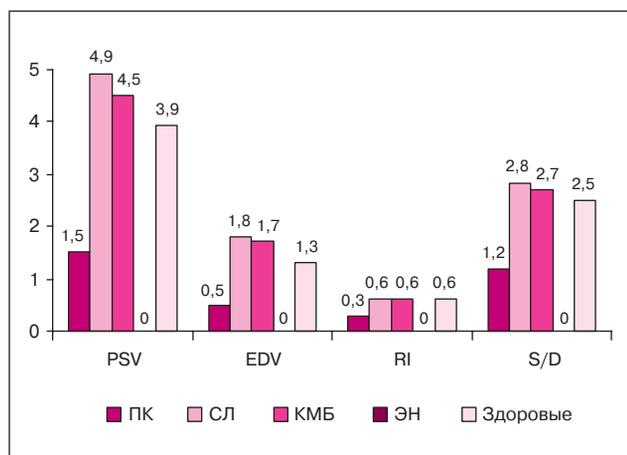
Было установлено, что наиболее высокие значения пиковой систолической и конечной диастолической скорости отмечались в подгруппе «сублингвальной», наиболее низкие — в подгруппе «комбинированной».

Рис. 1. Показатели кровотока в околоушной железе в сравниваемых подгруппах после АСИТ



Примечание. Здесь и на рис. 2–3: ПК — подкожное введение; СЛ — сублингвальное введение; КМБ — комбинация ПК + СЛ; ЭН — эндоназальное введение; PSV — пиковая систолическая скорость (см/с); EDV — конечная диастолическая скорость (см/с); RI — индекс резистентности; S/D — систоло-диастолическое соотношение.

Рис. 2. Показатели кровотока в правой подъязычной железе в сравниваемых подгруппах после АСИТ



Детальный анализ распределения средних значений IR и S/D показал, что у детей, пролеченных сублингвальным методом введения аллергенов, данные параметры оказались выше, чем в других подгруппах, и не отличались от параметров здоровых детей.

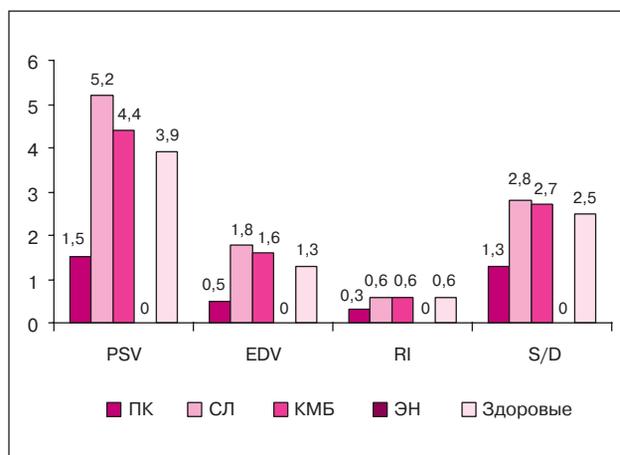
Сравнительный анализ показателей кровотока в подъязычных железах продемонстрировал следующие результаты: после лечения самые лучшие данные имели дети, получившие АСИТ сублингвальным методом.

Сравнение показало, что по всем параметрам кровотока правой подъязычной железы определялись достоверные различия: PSV ($p < 0,001$), EDV ($p < 0,001$), IR ($p < 0,001$), S/D ($p < 0,001$) (рис. 2). Они были обусловлены самыми низкими значениями по всем показателям в подгруппе эндоназального метода лечения, самыми высокими — в подгруппе сублингвального метода. По некоторым критериям подгруппа комбинированной терапии была сравнима с «сублингвальной».

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина. 2003. С. 320.
2. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. С. 667.
3. Freu J.A. Economic aspects of allergic asthma and specific immunotherapy (SIT). *J. Expressions*. 1996; 4: 6.

Рис. 3. Показатели кровотока в левой подъязычной железе в сравниваемых подгруппах после АСИТ



При анализе кровотока в левой подъязычной железе (рис. 3) были установлены достоверные межгрупповые различия по всем параметрам: PSV ($p < 0,001$), EDV ($p < 0,001$), IR ($p < 0,001$), S/D ($p < 0,001$). По параметрам PSV и EDV различия обусловлены более высокими значениями в подгруппе детей, пролеченных с помощью сублингвального метода введения аллергенов, а также комбинированного метода, и более низкими — в подгруппе эндоназального метода. По показателям IR и S/D максимальные цифры имели пациенты из подгруппы сублингвального, минимальные — из подгруппы эндоназального метода введения аллергенов.

Таким образом, в результате проведенного исследования, по данным доплерографической оценки, установлено: наиболее эффективным и оптимальным методом проведения АСИТ является сублингвальный, менее эффективным — подкожный и комбинированный, практически неэффективным — эндоназальный.

4. Volterrani A., Simonelli M., Canitano N. et al. Sublingual immunotherapy in allergic children: results of a clinical and immunological follow-up. *J. Allergy*. 2000; 63 (55): 174.
5. Денисов А.Б. Слюна и слюнные железы. М.: Издательство РАМН. 2006. 372 с.