На правах рукописи

РЯЗАНОВ
МИХАИЛ ВАЛЕРЬЕВИЧ

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

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Надточий Андрей Геннадьевич

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений_____ 4

Введение_____ 5

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ_____ 13

1.1 Клинико-иммунологическая эффективность АСИТ при поллинозах у детей_____ 16

1.2 Анатомическое строение, основные функции и некоторые аспекты онтогенеза больших слюнных желез_____ 19

1.3 Анатомическое строение, основные функции и некоторые аспекты онтогенеза щитовидной железы_____ 25

1.4 Современные методы визуализации больших слюнных и щитовидной желез_____ 29

Глава II. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ___ 44

2.1Характеристика клинических групп_____ 44

2.2Дизайн исследования_____ 46

2.3 Методы исследования_____ 48

2.3.1 Иммунологические и аллергологические методы обследования_____ 48

2.3.2 Инструментальные методы_____ 49

2.3.3 Ультразвуковое и допплерографические исследования_____ 50

2.4 Методика проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)_____ 52

2.5 Методы статистической обработки_____ 54

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ_____ 55

ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АСИТ_____ 61

4.1 Клиническая характеристика группы детей с поллинозом_____ 61
4.2 Характеристика допплерографической картины слюнных и щитовидной желез у пациентов с поллинозом до проведения АСИТ_____ 64
4.3 Характеристика допплерографической картины слюнных и щитовидной желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ сублингвальным методом _____ 68
4.4 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ парентеральным методом_____ 74
4.5 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ эндоназальным методом_____ 77
4.6 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ комбинированным методом_____ 81
4.7 Допплерографическая оценка состояния подъязычных слюнных желез до и после проведения АСИТ _____ 84
ГЛАВА V. АНАЛИЗ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВОТОКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КАК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ_____ 90
Клинические примеры_____ 95
ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ_____ 103
Выводы_____ 113
Практические рекомендации_____ 115
Приложение 1_____ 116
Приложение 2_____ 118
Список литературы_____ 120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GINA – Global Initiative For Asthma (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы)

Ig – иммуноглобулины

sIgE – специфические IgE антитела

tIgE – общий уровень IgE

АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

НЦЗД – Научный центр здоровья детей

КДЦ – консультативно-диагностический центр

ЛУ - лимфоузел

МОС - максимальная объемная скорость

ОСЗТ – отделение стационарозамещающих технологий

ПЕ - парентеральный

СЛ – сублингвальный

СЖ – слюнные железы

ФВД – функция внешнего дыхания

ЭКГ – электрокардиография

ЭД –энергетический допплер

ЭН - эндоназальный

EDV – конечная диастолическая скорость

IR - индекс резистентности

PSV- пиковая систолическая скорость

S/D - систоло-диастолическое соотношение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Аллергические болезни у детей, являясь крайне распространёнными заболеваниями детского возраста, представляют значительную проблему для здравоохранения и наносят существенный социально-экономический ущерб. Так, по данным эпидемиологических исследований, ими страдает до 40% детского населения (Балаболкин И.И., 2003, Намазова-Баранова Л.С., 2011). Для предотвращения манифестации более тяжелого течения аллергического заболевания существуют методы вторичной профилактики, к которым, в том числе, относится и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ до настоящего момента является единственным известным методом этиопатогенетического лечения, который способен видоизменить естественное течение аллергического заболевания, и особенно актуальный в тех случаях, когда невозможно исключение контакта с причинно-значимым аллергеном, например, в случае с пыльцевой аллергией (Feliziani V. et al., 1995; ARIA, 2008; Bousquet J., 2010; Хаитов Р.М., 2012, Курбачева О.М., 2013, GINA, 2015).

Как правило, АСИТ широко применяется в педиатрической практике и используется при таких распространенных аллергических заболеваниях, как аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма и т.п. Не одно десятилетие в большинстве лечебных учреждений нашей страны АСИТ проводится парентеральным методом (Адо А.Д., 1960; Соколова Т.С., 1965, 1978; 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 наиболее предпочтительным является проведение АСИТ неизвазивным методом, а именно: сублингвальным или эндоназальным, который не уступает по клинической эффективности и безопасности парентеральному методу, а по данным ряда авторов (Р.М. Хаитов, Н.И.

Ильина, 2009), и превосходит его. Это связано с легкой всасываемостью аллергенов со слизистых оболочек, их быстрым проникновением в регионарную лимфатическую систему, а при сублингвальном методе – и в слюнные железы (Volterrani A., et al., 2000, Торшхоева Р.М., 2014). Несмотря на достижения современной фармакологии в производстве лекарственных средств, клиническая эффективность АСИТ, по данным разных авторов, достигается у 70-90% больных и зависит от ряда причин: типа вводимых аллергенов и их суммарной дозы, тяжести течения поллиноза, соблюдения элиминационного режима и др. (Ярилин А.А., 1999; Bousquet J. et al, 1999). При этом эффективность проводимой терапии оценить заранее не представляется возможным, и основным методом оценки эффективности проводимой АСИТ является оценка степени тяжести и частоты появления клинических реакций на причинно-значимый аллерген/ы, а также необходимости в использовании симптоматической терапии для купирования симптомов и базисной терапии.

До настоящего момента 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 допплерографии у ребенка любого возраста, неинвазивность и безболезненность метода, отсутствие риска инфицирования при отсутствии данных о реакциях слюнных и щитовидной желез на введение аллергенна при АСИТ, следует признать актуальным изучение возможности использования допплерографии 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 допплеровского 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 допплерографического 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 допплерографического 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 допплерографического 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 допплерографического 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 допплерографии и оценка паренхиматозного кровотока методом триплексного допплеровского 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 допплеровского 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 № 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, допплерографические методы обследования. Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Исследование одобрено локальной независимой экспертной комиссией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту.

1. У детей с поллинозом показатели гемодинамики трех пар больших слюнных желез по данным ультразвуковой допплерографии 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, XII, 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. Зарегистрирован патент № 2322192 от 14.09.2006.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

На сегодняшний день в глобальном масштабе аллергические заболевания считаются одной из ведущих медико-социальных проблем. Распространенность аллергических болезней во всем мире с каждым годом увеличивается и примерно каждые 10 лет удваивается или утраивается. В настоящее время у каждого третьего человека на земле имеются различные формы данной патологии [20, 21, 66].

Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается у детей. Так, уже сегодня каждый четвертый – пятый ребенок страдает от проявлений аллергии, причем ежегодно отмечается неуклонный рост этого показателя [144, 197]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, в развитых странах около 1/3 школьников страдает аллергическим ринитом, а в отдельных промышленных зонах к ним присоединяется половина детей младшего возраста [21, 154]; от 5 до 10% детского населения страдает бронхиальной астмой [80], у 17 - 25% детей отмечается атопический дерматит [67].

Установлено, что в формировании аллергических заболеваний большое значение имеют генетические факторы [10]. Так, у 70 % детей с атопическими болезнями имеется наследственная предрасположенность к данной патологии. Следует отметить, что переход от здоровья к болезни и скорость этой трансформации, помимо генетики, во многом определяются состоянием окружающей среды и условиями формирования детского организма [10, 20, 21, 66].

К наиболее распространенным клиническим проявлениям аллергии у детей относятся атопический дерматит, крапивница и отек Квинке, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и бронхиальная астма [81].

Атопический дерматит является самым ранним проявлением аллергии. В 60% случаев заболевание манифестирует на первом году жизни ребенка.

Большую роль в его развитии у детей играет пищевая аллергия, прежде всего, аллергия к белкам коровьего молока.

Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит часто сопутствуют друг другу. В их развитии большую роль играет контакт с аэроаллергенами. Различают персистирующий (или круглогодичный) аллергический ринит, вызываемый бытовыми и эпидермальными аллергенами, и интермиттирующий (или сезонный), вызываемый аллергенами пыльцы растений. Так, другое название сезонного аллергического ринита - поллиноз (от английского слова “pollen” - пыльца) относится к оному из наиболее распространенных аллергических заболеваний людей любого возраста и пола. Число больных поллинозом в разных странах составляет от 1,6 до 24%. Поллиноз чаще всего протекает в виде риноконъюнктивального синдрома, когда одновременно отмечаются аллергический ринит и аллергический конъюнктивит.

Бронхиальная астма (БА), при которой аллергическая реакция развивается в слизистой оболочке респираторного тракта, особенно периферических бронхов, считается наиболее тяжелым (после анафилаксии) проявлением аллергии [3, 14, 20, 66, 81, 201]. По данным различных авторов, БА поражает от 2 до 10% всего детского населения [80, 135, 140, 197]. Среди эпидемиологических факторов в распространенности БА огромное значение имеют неблагоприятная экологическая среда, например, в условиях повышенной загрязненности и влажности, в городской среде заболевание встречается чаще [6, 21, 32, 122].

Этиология БА до конца не изучена. В настоящее время предполагается наличие наследственного фактора в ее развитии. Считается, что генетическая основа БА состоит из отдельных независимых составляющих отклонений: предрасположенности к возникновению атопии, повышенной продукции IgE-антител и бронхиальной гиперреактивности [10, 24, 98, 135, 182, 197]. Доказано, что основные гены БА, отвечающие за ее развитие, содержатся в хромосомах 5 и 11, причем особую роль играет кластер генов IL 4. Были

описаны разные варианты наследования предрасположенности к данной патологии, однако доминирующей считают теорию полигенного наследования [143]. Установлено, что склонность к бронхиальной гиперреактивности и атопии наследуются независимо друг от друга, и при их сочетании риск развития БА значительно увеличивается [10].

Основную роль в развитии астмы отводят бытовым и эпидермальным аллергенам. У многих больных со временем может закрепиться так называемая неспецифическая гиперреактивность бронхов, когда для возникновения обострения заболевания уже не нужен контакт с аллергеном, а бывает достаточно небольшой физической или психоэмоциональной нагрузки, резкой смены температуры [3, 53, 155].

Различают не атопическую и атопическую формы БА. Последняя является наиболее распространенной и возникает у 85 – 90 % детей. Среди аллергенов, вызывающих атопическую БА, наиболее значимыми считаются бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые [3, 79, 90, 112, 114, 118, 120, 179, 193, 194, 197, 218].

Особенностью БА у детей является наличие диссоциативных нарушений внутри нейро-иммуно-эндокринного комплекса. Нейрогенное воспаление с участием нейропептидов может сопровождать и усугублять уже имеющееся аллергическое воспаление, инициатором которого является реагин-зависимая реакция. Одним из основных регуляторов бронхиального тонуса является вазоинтестинальный пептид - эндогенный бронходилататор, который способен противодействовать бронхоспазму при астме. Выдвигается предположение, что дисфункция в нейропетидной системе возникает вторично в процессе иммунного воспаления в дыхательных путях. Влияние эндокринной системы при БА осуществляется через реализацию антистрессового эффекта и защитной реакции организма против антигена. Оба эффекта осуществляются через 3 системы: гипоталамус - гипофиз - надпочечники; гипоталамус - гипофиз - тимус; гипоталамус - гипофиз - щитовидная железа [4, 155, 182, 212, 222].

В патогенезе поллиноза наследственная предрасположенность доказана на основании следующих факторов: корреляция с антигенами гистосовместимости HLA-A2, HLA-B7, HLA-DW2, высокий уровень общего иммуноглобулина Е, наследуемый как аутосомно-доминантный признак.

Изменения в системе иммунитета при поллинозе характеризуются следующими особенностями: нарушением системного иммунитета (повышение продукции иммуноглобулина Е в сыворотке крови, появление антител, относящихся к иммуноглобулинам Е, в высоких титрах и антител, относящихся к иммуноглобулину G и иммуноглобулину А, в сыворотке крови, функциональная неполноценность неспецифических и антигенспецифических Т-супрессоров), повреждением местного иммунитета (выявление иммуноглобулина Е и небольшого количества антител, относящихся к иммуноглобулинам G и иммуноглобулинам А, в назальном секрете, обнаружение в слизистой оболочке дыхательных путей плазматических клеток, формирующих иммуноглобулин Е [36, 76, 115, 158, 172, 176, 229].

1.1. Клинико-иммунологическая эффективность АСИТ при поллинозах у детей

У больных аллергическими заболеваниями применяют различные методы иммунотерапии. В последние годы в клинической практике педиатров большое распространение получила аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). На сегодняшний день АСИТ – это единственный доступный метод лечения, влияющий на иммунологическую природу аллергического процесса [4, 22, 59, 79, 154, 164, 177, 203, 216, 223]. Это достигается или путем изменения Т- клеточного ответа в сторону Th0/Th1 – ответа, или за счет анергии Т-клеток (угнетение Th2/Th0 - ответа). Установлено, что АСИТ является оптимальным методом лечения при IgE

опосредованных формах аллергии, особенно в тех случаях, когда невозможно исключить контакт с причинно-значимым аллергеном [64, 67, 99, 120, 129, 154, 164, 181, 203].

Клинический эффект АСИТ проявляется в виде достижения длительной ремиссии БА, предупреждении прогрессирования заболевания, уменьшения спектра причинно-значимых аллергенов, в снижении дозировок препаратов, применяемых в качестве базисной терапии или в полной ее отмене. Как правило, все эти мероприятия приводят к существенному удешевлению лечения без потери его высокой эффективности [93, 101, 109, 130, 161, 180, 189, 191].

Проведение АСИТ изменяет характер иммунного и цитокинового ответа, уменьшает выработку IgE, ингибирует медиаторную фазу аллергического воспаления, а также раннюю и позднюю фазы атопии, угнетает клеточную реакцию и снижает неспецифическую и специфическую гиперреактивность бронхов при БА [24, 34, 66, 79, 124, 147, 171, 195, 199]. Такие изменения иммунной системы сохраняются в течение длительного времени после завершения АСИТ, при этом в сыворотке крови наблюдается постепенное снижение уровня общего и специфических IgE антител [3, 34, 116, 146, 165, 177, 203, 212, 213]. Однако, по мнению некоторых авторов, достоверной зависимости между снижением продукции IgE и клиническим эффектом от проведения АСИТ не выявлено [102, 121, 164, 187, 212].

В начале клинического применения большинство авторов полагало, что основной механизм АСИТ заключается в выработке так называемых «блокирующих антител». «Блокирующие антитела» относятся к классу IgG (в основном к субклассу IgG4 и в меньшей степени – IgGl) и обладают высокой аллергенсвязывающей активностью, при этом они не взаимодействуют с тканями, базофилами и тучными клетками, что способствует уменьшению аллергических симптомов [22, 124, 132]. Современные исследования показали, что в процессе АСИТ происходит переключение с IgE - иммунного

ответа на IgG - ответ и повышение функциональной активности Thl системы [23, 133, 142, 147, 156, 171, 199, 228].

Клиническая эффективность АСИТ по данным разных авторов достигается у 70-90% больных и зависит от ряда причин: типа вводимых аллергенов и их суммарной дозы, тяжести течения БА, соблюдения элиминационного режима и др. [87, 102, 103, 104, 142, 146, 164, 180]. Определяющим в достижении клинической эффективности АСИТ является ее продолжительность. В среднем она составляет около 5 лет [119, 134, 140, 146, 154, 186, 203].

Традиционно АСИТ проводится парентеральным методом, поскольку считается, что такой способ введения аллергенов позволяет достигнуть максимального терапевтического эффекта [131, 147, 154, 165, 177, 181, 188, 190, 232]. В последние годы активно обсуждается проведение АСИТ неинвазивными методами: сублингвальным, эндоназальным, субконъюнктивальным. По последним данным, эти неинвазивные методы по клинической эффективности не уступают, а по данным ряда авторов, и превосходят парентеральный метод [7, 96, 118, 188, 192, 196, 198, 199, 204, 221, 232]. Высокая терапевтическая эффективность неинвазивных методов лечения связана с легкой всасываемостью аллергенов со слизистых оболочек и быстрым проникновением в регионарную лимфатическую систему респираторного тракта [95, 99, 129, 189].

Общепринятым считается проведение АСИТ у детей старше 5 лет [154, 187, 221]. Проведение АСИТ в более раннем возрасте препятствует переходу легких форм БА и поллиноза в тяжелые, а также уменьшает спектр причинно-значимых аллергенов. Некоторые исследователи проводят АСИТ у детей с 3 лет, используя при этом, как правило, сублингвальный способ введения аллергенов, что позволяет уменьшить количество системных побочных эффектов [112, 118, 197]. В амбулаторных условиях, а также при невозможности элиминации причинно-значимого аллергена неивазивные

методы АСИТ могут являться терапией выбора при лечении детей младшего возраста [94, 183, 187, 228].

1.2. Анатомическое строение, основные функции и некоторые аспекты онтогенеза больших слюнных желез

Слюнные железы относятся к экзокринным органам пищеварительной системы человека и располагаются в ее переднем отделе. Основной функцией слюнных желез является выделение в полость рта различных секретов, смесь которых называют слюной.

По характеру продуцируемого секрета все слюнные железы делят на серозные (белковые), выделяющие богатую белком жидкость, слизистые, продуцирующие слизь, и смешанные [29, 152, 210].

По размерам выделяют малые и большие слюнные железы [30, 43].

Малые слюнные железы локализуются в толще слизистой оболочки ротовой полости или в её подслизистой основе. Размер их варьирует от 1 до 5 мм. Располагаются малые слюнные железы на губах, на кончике языка (железа Нуна), в корне языка и по его краям, на передней поверхности мягкого неба и т.д. Наиболее многочисленными являются губные и небные железы [29, 152].

К **большим слюнным железам (БСЖ)** относят околоушную, поднижнечелюстную и подъязычную. Это парные органы, расположенные вне ротовой полости, но сообщающиеся с ней системой выводных протоков (рис. 1). В зависимости от локализации устья выводного протока выделяют большие слюнные железы собственно полости рта (поднижнечелюстная и подъязычная железы) и преддверия полости рта (околоушная железа) [30, 152, 210].

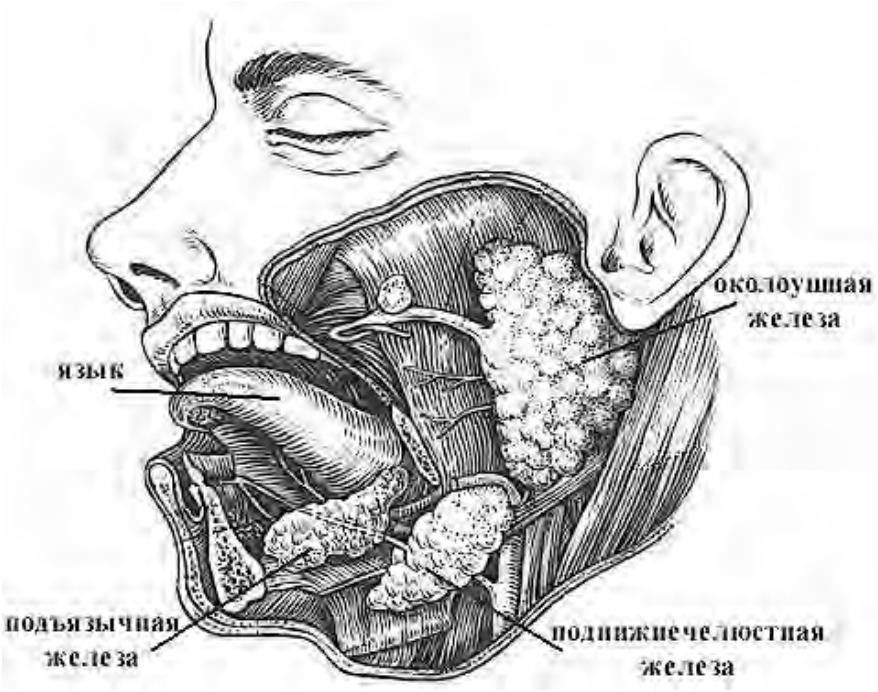


Рисунок 1. Анатомическое расположение больших слюнных желез

Снаружи каждая железа покрыта соединительной капсулой, волокна которой проходят внутрь железы и разделяют ее на отдельные дольки. Все большие слюнные железы состоят из концевых отделов (или ацинусов) и выводных протоков [30, 202]. Концевые отделы больших слюнных желез представляют собой слепой мешок и содержат секреторные (гландулоциты) и расположенные кнаружи от них миоэпителиальные клетки (миоэпителиоциты). Выводные протоки больших слюнных желез разделяются на несколько порядков: вставочные, исчерченные, междольковые и протоки железы. Клеточный состав мелких выводных протоков представлен одним слоем кубических, плоских и цилиндрических эпителиоцитов и расположенными снаружи от них миоэпителиоцитами. Междольковые и выводной протоки больших слюнных желез выстланы двуслойным и многослойным эпителием.

Слюна образуется в секреторных концевых отделах и затем подвергается вторичным изменениям в системе выводных протоков. При сокращении миоэпителиоцитов происходит выделение секрета из концевых отделов и его продвижение по протоку. Основная роль в образовании слюны

отводится гематосаливарному барьеру, через который путем диализа, диффузии и осмоса из крови к клеткам ацинусов происходит переход воды, неорганических веществ и низкомолекулярных соединений (аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, аллергенов и др.) [29,152, 202, 210].

Большое значение в этом процессе имеет богатое кровоснабжение больших слюнных желез, также особое строение сосудов. Кровеносные сосуды данной локализации имеют артериоловенулярные анастомозы и вены со сфинктерами, что имеет значение для секреции. Закрытие сфинктеров и артериоловенулярных анастомозов приводит к увеличению давления в капиллярах железы, обеспечивая выход из них веществ, которые используются секреторными клетками. Одним из компонентов функционального элемента больших слюнных желез является лимфатическая система, которая играет важную роль в осуществлении тканевого гомеостаза [30, 43, 152].

Слюнные железы обладают богатой иннервацией, наибольшее число рецепторов в слюнных железах чувствительны к медиаторам вегетативной нервной системы и биогенным аминам - серотонину и гистамину [29, 43, 152, 210].

Околоушная слюнная железа (ОУСЖ) относится к сложным альвеолярным железам серозного типа, имеет неправильную треугольную форму и является самой большой из всех слюнных желез. Масса околоушной слюнной железы у взрослого человека в среднем составляет 20 - 30 г, вертикальный размер – 5,8 см, саггитальный – 3,4 см, поперечный – 3,0 см.

Расположена околоушная слюнная железа под кожей щеки кпереди и книзу от ушной раковины, на латеральной поверхности ветви нижней челюсти и заднего края жевательной мышцы в так называемом паротидном треугольнике. Вверху железа не доходит до скуловой дуги, снизу - до угла нижней челюсти, а сзади - до сосцевидного отростка височной кости и переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Выделяют поверхностную, расположенную на жевательной мышце, и глубокую,

залегающую в углублении позади ветви нижней челюсти, части околоушной слюнной железы. Выводной (Стенсеновский) проток железы длиной 40 – 70 мм, диаметром 3 – 5 мм выходит у ее переднего края и, прободая щечную мышцу, открывается в преддверии ротовой полости на уровне второго верхнего моляра. У 20% людей встречается добавочная околоушная слюнная железа, которая обычно располагается на жевательной мышце и имеет отдельным выводной проток.

Кровоснабжение околоушной слюнной железы происходит из ветвей поверхностной височной артерии, венозная кровь оттекает в занижнечелюстную вену. Так же, через железу проходят крупные сосуды (наружная сонная артерия, занижнечелюстная вена) и нервы (лицевой и ушно-височный)

Лимфатическая система околоушной слюнной железы представлена парапаротидными и интрапаротидными лимфатические узлами (ЛУ) и лимфатическими сосудами, впадающими в поверхностные и глубокие околоушные ЛУ, расположенные в толще железы. Дальнейший отток лимфы происходит в систему поверхностных и глубоких шейных ЛУ.

Афферентная иннервация околоушной слюнной железы обеспечивается волокнами ушно-височного нерва. Эфферентная иннервация железы включает парасимпатические и симпатические волокна. Парасимпатические постганглионарные волокна идут к околоушной слюнной железе от ушного узла в составе ушно-височного нерва. Сплетение вокруг наружной сонной артерии обеспечивает симпатическую часть эфферентной иннервации [29, 30, 43, 71, 210, 228].

Поднижнечелюстная слюнная железа (ПЧСЖ) относится к сложным альвеолярно-трубчатым железам и выделяет смешанный секрет. Масса ее у взрослого человека в среднем составляет 15 г.

Располагается железа в поднижнечелюстном треугольнике, который образуют волокна двубрюшной мышцы и нижний край нижней челюсти.

Снаружи поднижнечелюстная слюнная железа покрыта тонкой капсулой, поверхностной пластинкой шейной фасции и кожей. С латеральной стороны к ней прилежат лицевые артерия и вена, поднижнечелюстные ЛУ. Изнутри железа соприкасается с подъязычно-язычной и шилоязычной мышцами. Вверху поднижнечелюстная слюнная железа ограничена телом нижней челюсти, а снизу – ее нижнем краем. Передняя часть железы располагается на заднем крае челюстно-подъязычной мышцы. В этом месте из поднижнечелюстной слюнной железы выходит поднижнечелюстной (Вартоновский) проток, который имеет длину 40 – 60 мм, ширину 2 - 3 мм (в устье 1 мм) и открывается на подъязычном сосочке возле уздечки языка.

Артериальное кровоснабжение поднижнечелюстной слюнной железы обеспечивают артериальные ветви лицевой артерии, венозный отток происходит в одноименную вену.

Лимфатические сосуды впадают в поднижнечелюстные, затем в глубокие шейные и околояремные ЛУ, а также в ЛУ по ходу лицевой артерии.

Афферентная иннервация железы обеспечивается волокнами язычного нерва из нижнечелюстного нерва, который, в свою очередь, является третьей ветвью тройничного нерва. Эфферентная иннервация включает парасимпатические и симпатические волокна. Парасимпатические постганглионарные волокна идут к поднижнечелюстной слюнной железе в составе лицевого нерва (VII пара черепных нервов) через барабанную струну и поднижнечелюстной узел. Симпатическая иннервация осуществляется из сплетения вокруг наружной сонной артерии [29, 30, 43, 123, 173, 210].

По данным литературы, поднижнечелюстная слюнная железа является наиболее чувствительной к метаболическим и физиологическим изменениям, поэтому ее структура и функции поражаются при патологии в большей степени [71, 152].

Подъязычная слюнная железа (ПЯСЖ) имеет небольшие размеры, сложное альвеолярно–трубчатое строение и характеризуется преимущественно слизистым типом секреции. Масса железы у взрослого человека в среднем составляет 5 г.

Располагается подъязычная слюнная железа на челюстно-подъязычной мышце под слизистой оболочкой дна полости рта, которая образует здесь подъязычную складку. Латеральной стороной железа соприкасается с внутренней поверхностью нижней челюсти, медиальной стороной прилежит к подбородочно-подъязычной, подъязычно-язычной и подбородочно-язычной мышцам. В отличие от других слюнных желез, подъязычная слюнная железа имеет слабо выраженную капсулу и несколько выводных протоков. Большой подъязычный (Бартолиновский) проток имеет длину 20 мм, ширину 3 – 4 мм и открывается на подъязычном сосочке самостоятельно или вместе с выводным протоком подъязычной слюнной железы. Малые подъязычные (Ривинусовские или Бахмановские) протоки открываются в область подъязычной складки.

Кровоснабжение подъязычной слюнной железы осуществляют ветви подъязычной артерии (из язычной артерии) и подбородочной артерии (из лицевой артерии), кровь отводят ветви одноименных вен.

Лимфоотток от железы происходит в систему поднижнечелюстных и подбородочных ЛУ.

Афферентная иннервация железы обеспечивается волокнами язычного нерва. Эфферентная иннервация представлена парасимпатическими и симпатическими волокнами и аналогична иннервации подъязычной слюнной железы [30, 43, 71, 123, 173].

Функции слюнных желез, в том числе и больших слюнных желез, достаточно разнообразны. Ранее считалось, что они включают в себя пищеварительную, защитную, экскреторную, инкреторную, трофическую, очищающую, минерализующую, регуляторную [29, 61, 148, 152].

Однако, в настоящее время также предполагается участие больших слюнных желез в формировании иммунитета, поскольку железы тесно контактируют с лимфоидной тканью и во многом обеспечивают местный иммунитет полости рта. Иммуноглобулины (Ig) попадают в слюну из двух источников: в результате местного синтеза плазмоцитами и из крови путем транссудации. Основным местносинтезируемым Ig является секреторный IgA (S-IgA), концентрация которого является показателем иммунобиологической реактивности. Он имеет высокую молекулярную массу, в отличие от циркулирующей формы (IgA), вырабатываемой в лимфатической ткани. IgM присутствует в слюне в небольших количествах, синтезируется местно и избирательно секретируется. IgG поступает из сыворотки крови через десневую жидкость, а также с секретом околоушной слюнной железы. Абсолютное содержание IgG может существенно изменяться при местных воспалительных процессах и увеличении сосудистой проницаемости [29, 61, 152, 173, 210].

1.3. Анатомическое строение, основные функции и некоторые аспекты онтогенеза щитовидной железы

Щитовидная железа (ЩЖ) – это непарная и наиболее крупная эндокринная железа человеческого организма. Она имеет форму бабочки и состоит из двух долей (правой и левой), соединенных перешейком (рис. 2). Иногда перешеек отсутствует, и тогда доли железы располагаются достаточно неплотно. В 30% случаев вверх от него отходит добавочная пирамидальная доля железы. Масса щитовидной железы у взрослого человека в норме колеблется от 15 до 30 грамм. Толщина каждой ее доли не превышает 20 мм, продольный размер достигает 50 - 60 мм, поперечный – 40 - 50 мм, толщина перешейка не превышает 4 – 5 мм [48].



Рисунок 2. Анатомическое строение щитовидной железы

Располагается щитовидная железа на передней поверхности шеи, в области ее переднего треугольника, ограниченного сверху основанием нижней челюсти, снизу - яремной вырезкой грудины, по бокам - передними краями правой и левой грудино-ключично-сосцевидных мышц. Щитовидная железа расположена достаточно поверхностно и легко пальпируется. Ее передняя и боковые поверхности покрыты кожей, подкожной клетчаткой, грудино–щитовидными, грудино–подъязычными, лопаточно–подъязычними, частично грудино–ключично-сосцевидной мышцами, а также поверхностной и претрахеальной пластинками шейной фасции. Спереди и с боков доли железы охватывают нижние отделы гортани и верхнюю часть трахеи, занимая пространство от нижней половины латеральной поверхности щитовидного хряща до уровня V – VI колец трахеи. Перешеек железы локализуется на уровне II – IV трахеальных колец. Заднебоковая поверхность каждой доли щитовидной железы соприкасается с гортанной частью глотки, началом пищевода и передней полуокружностью общей сонной артерии. На ее задней поверхности, в трахеопищеводной борозде, находятся паращитовидные железы, ствол и ветви нижних щитовидных артерий и

возвратные гортанные нервы. Однако, всегда следует помнить о возможных вариациях размеров железы, ее формы и топографии.

ЩЖ имеет фиброзную капсулу, состоящую из внутреннего и наружного листков. Пространство между ними выполнено рыхлой жировой тканью и является местом прохождения внеорганных артериальных, венозных и лимфатических сосудов, а также возвратного гортанного нерва. Внутренний листок, тесно срастаясь с паренхимой железы, посылает внутрь органа соединительнотканные трабекулы, разделяющие ее на отдельные дольки [71].

Каждая долька щитовидной железы состоит примерно из 20 – 40 фолликулов. Снаружи они окутаны сетью капилляров, а стенки выстланы однослойным кубическим эпителием (А–клетки, фолликулярные клетки), продуцирующим коллоид. Коллоидная субстанция заполняет полость фолликула, а основным ее компонентом является йодосодержащий гликопротеид - тиреоглобулин (ТГ), который является субстратом для синтеза тиреоидных гормонов. А–клетки также синтезируют тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3). С–клетки (парафолликулярные) щитовидной железы располагаются между А–клетками и синтезируют гормон кальцитонин, участвующий в регуляции фосфорно–кальциевого обмена [28, 63].

В сравнении с другими органами щитовидная железа имеет исключительно обильное кровообращение. Артериальную кровь железа получает из системы парных верхней (ветвь наружной сонной артерии) и нижней (ветвь подключичной артерии) щитовидных артерий. Они анастомозируют друг с другом и сосудами соседних органов. Венозный отток осуществляется в верхнюю и нижнюю щитовидные вены, а также через боковую вену (вену Кохера).

Лимфатические сосуды щитовидной железы следуют по ходу артерий и впадают в глубокие шейные, предгортанные, пре- и паратрахеальные, а далее в передние медиастинальные и надключичные группы лимфатических узлов.

Железа имеет как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию. Волокна симпатической иннервации отходят от шейных ганглиев и образуют верхние и нижние щитовидные нервы. Парасимпатическая иннервация осуществляется ветвями блуждающего нерва — верхним гортанным и возвратным гортанным нервами [26, 27].

Функция щитовидной железы регулируется центральной нервной системой через гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему. Гипоталамус секретирует тиреотропин – релизинг – гормон (ТРГ, тиреолиберин), который попадая в гипофиз, стимулирует выработку тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ, достигая по кровеносному руслу ЩЖ, регулирует ее рост и функциональную активность. Эта функциональная суперсистема взаимодействия работает по принципу обратных связей. Так, уровень тиреоидных гормонов в периферических тканях определяет выработку гипоталамического тиреолиберина, который в свою очередь регулирует биосинтез и освобождение тиреотропного гормона (ТТГ). В основе регуляции секреции ТТГ лежит механизм отрицательной и положительной обратной связи: высокие концентрации свободных Т4 и Т3 ингибируют, а низкие – стимулируют его выброс [64, 74].

Кроме центральных механизмов регуляции функции щитовидной железы, существует периферическая (интратиреоидная) регуляторная система, определяющаяся внутриклеточным содержанием йода в железе и влияющая на синтез тиреоидных гормонов. Основная роль в этой системе принадлежит тиреостимулирующим иммуноглобулинам. Действие иммуноглобулинов заключается в увеличении поглощения йода щитовидной железой, ускорением высвобождения тиреоидных гормонов и индукции гистологических изменений в ткани щитовидной железы, неотличимых от действия ТТГ [47, 62, 63].

Физиологическая функция щитовидной железы обусловлена воздействием на организм человека продуцируемых ею гормонов. Их наличие необходимо для нормального функционирования всех органов и

систем. Тиреоидные гормоны усиливают углеводный, белковый обмены, стимулируют метаболизм жиров, оказывают хронотропный и ионотропный эффекты на сердечную мышцу. Вместе с другими гормонами Т3, Т4 и кальцитонин влияют на рост и созревание организма, а их нормальный уровень необходим для формирования нервной и костной систем [13, 26, 71].

После рождения по мере роста ребенка и до периода полового созревания масса и размеры щитовидной железы увеличиваются. Наиболее заметно эти процессы происходят в 12 -15 лет. С 20 до 50 лет масса органа и его функциональная активность практически не меняется. После 55 – 60 лет в железе нарастают инволютивные изменения. Постепенно происходит уменьшение ее объема и массы. Структурные изменения характеризуются уменьшением числа и диаметра фолликулов, высоты фолликулярного эпителия, уменьшением содержания и уплотнением коллоида, снижением интенсивности кровообращения и увеличением объема стромы. Все это приводит к снижению секреторной активности щитовидной железы и характеризуется уменьшением в крови среднесуточной концентрации тиреоидных гормонов [19].

1.4. Современные методы визуализации больших слюнных и щитовидной желез

В настоящее время, основным методами визуального контроля за состоянием больших слюнных и щитовидной желез являются сиалография, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), конвекционная ангиография (КА), ядерная сцинтиграфия (ЯСГ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [51, 60, 91, 139, 159, 160, 162].

Сиалография – метод рентгенологического исследования, прежде всего, выводных протоков больших слюнных желез. Традиционная сиалография

проводится после введения в устье протока рентгеноконтрастного вещества, чаще всего водорастворимого йодосодержащего препарата [153]. В последние годы для повышения диагностических возможностей метода предлагается проводить его на цифровом ангиографе (дигитальная субтракционная сиалография) [15, 50]. Независимо от материального обеспечения, основными показаниями для данной диагностической процедуры являются сиалолитиаз, воспалительные заболевания и опухоли больших слюнных желез. По данным некоторых авторов, сиалография позволяет также выявлять синдром Шегрена уже на ранних стадиях заболевания [100]. Противопоказанием для проведения исследования является острое воспаление ротовой полости, больших слюнных желез, выводного протока и его сосочка, а также аллергическая реакция на йодсодержащие препараты. Следует помнить, что сиалография относится к инвазивным с потенциальным риском развития осложнений: болезненность при введении контраста, аллергическая реакция на контрастный материал, переполнение или разрыв выводных протоков, инфекция [111, 230].

Компьютерная томография (КТ) является методом рентгенологического исследования, позволяющим за счет послойного получения изображений проводить компьютерную реконструкцию изучаемой области.

При патологии больших слюнных желез в сравнении с сиалографией КТ является более информативным методом диагностики, особенно при новообразованиях данной локализации. При неоплазиях больших слюнных желез КТ позволяет определить локализацию (внутри – или внежелезистая), характер роста (доброкачественный или злокачественный) и взаимоотношения с окружающими тканями, прежде всего с сосудисто–нервными пучками. Также КТ высокоинформативна при сиалоадените, сиалолитиазе и синдроме Шегрена. К недостаткам метода можно отнести возможность мимикрии злокачественного образования под

доброкачественное, а также среднюю информативность (60-70%) в определении гистологического характера патологии [16, 52, 60, 84, 153, 160].

При патологии щитовидной железы компьютерную томографию применяют не часто, что связано с высокой чувствительность ее паренхимы к радиации. Показанием к данному обследованию может быть загрудинное расположение увеличенной щитовидной железы и невозможность ее визуализации другими методами, а также опухоли щитовидной железы с целью выявления возможных метастазов, расположенных за трахеей, грудиной и по ходу сосудисто – нервных пучков [31, 57].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является неинвазивным методом исследования и основана на измерении отклонений в электромагнитном поле атомов водорода при воздействии на организм магнитного поля. МРТ обладает наибольшей контрастностью мягких тканей среди всех методов лучевой диагностики, что используется в практической медицине, в том числе для выявления патологических изменений больших слюнных желез и щитовидной железы.

МРТ при патологии больших слюнных желез чаще всего используют в сложных диагностических случаях, так как позволяют детально и с высоким разрешением изучить структурные изменения железы. Основными показаниями для проведения исследования являются опухоли, хронические воспалительные и реактивно - воспалительные заболевания больших слюнных желез. Следует отметить, что в сравнении с КТ преимуществом МРТ является способность распознавания перинервальной, менингеальной или костной инвазии новообразований. Метод магнитно-резонансной сиалографии является современной неинвазивной альтернативой традиционной сиалографии, позволяя точно определить локализацию камней и стенозов выводных протоков. К недостаткам этой методики можно отнести возможность получения ложноположительных результатов у пациентов с очень маленькими размерами камней, вызывающих расширение протоков, часто невозможность дифференцировать твердые саливолиты от скоплений

слюны и/или фибрина, трудности визуализации из-за экранирования зубной эмалью, а также дороговизна и труднодоступность исследования [16, 175].

Такие достоинства МРТ как неинвазивность, высокая информативность и отсутствие лучевой нагрузки, а следовательно безопасность, позволяют использовать метод для оценки состояния щитовидной железы. Однако, учитывая высокую стоимость процедуры, МРТ скорее является методом дифференциальной диагностики. В связи с этим, чаще всего его применяют в сложных диагностических случаях, например, при подозрении на объемный процесс щитовидной железы [45, 57].

Ядерная (радиоизотопная) сцинтиграфия (ЯСГ) основана на различной способности тканей поглощать и накапливать радионуклиды. В ходе процедуры внутривенно вводят небольшую дозу радиофармацевтического препарата. Тип радионуклида (органотропный, туморотропный или без выраженной селективности) подбирают индивидуально с учетом цели исследования. Для изучения больших слюнных желез это, чаще всего, препараты, содержащие изотоп технеция (99mTc), для исследования щитовидной железы – изотопы йода (123J, 131J) и технеция (99mTc). После ведения радионуклиды с различной интенсивностью накапливается в тканях организма, соответственно, испуская различное по интенсивности излучение, что фиксируется специальными камерами. Показанием к проведению ЯСГ являются: воспалительные заболевания и опухоли больших слюнных желез, слюннокаменная болезнь, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных заболеваний слюнных желез, определение йодопоглотительной функции при гипо– и гипертиреозе [16, 57, 75].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в своей основе имеет тот же принцип, что и ЯСГ. Основным отличием является использование радиофармацевтических препаратов, содержащих позитрон – излучающих нуклеотидов. Наиболее частым показанием для проведения ПЭТ как при заболеваниях больших слюнных желез, так и щитовидной железы является

дифференциальный диагноз новообразования и неопухолевых изменений, при наличии неоплазии – выявление регионарных и отдаленных метастазов, а также определение эффективности проводимого лечения [75].

Однако, учитывая использование радиоизотопных препаратов, у детей ЯСГ и ПЭТ проводится крайне редко. Наличие лучевой нагрузки на организм при КТ, а также высокая стоимость МРТ и КТ ограничивает применение у пациентов детского возраста, делая их методами выбора [11, 17, 60, 112, 125, 126, 127, 138, 162].

На сегодняшний день **ультразвуковое исследование** является золотым стандартом первичной диагностики заболеваний больших слюнных и щитовидной желез, в том числе, и у детей. Преимуществами УЗИ является его доступность, неинвазивность, высокая разрешающая способность, возможность многократно проводить исследование с целью динамического наблюдения за состоянием железы. Относительными недостатками метода можно назвать трудности визуализации лицевого нерва и невозможность осмотра глубокой части околоушной слюнной железы и образований, прикрытых нижней челюстью [110, 128, 158, 175].

Показаниями к проведению ультразвукового исследования больших слюнных желез в детском возрасте, прежде всего, являются воспалительные заболевания желез или подозрения на него, а также мониторинг состояния желез на фоне и после проведенного лечения. Значительно реже УЗИ больших слюнных желез у детей проводят по причине опухолевых и опухолеподобных заболеваний, реактивно – дистрофических поражений (сиаладенозы), слюннокаменной болезни (сиалолитиаз), травматических повреждений [16, 175, 230].

УЗИ щитовидной железы у детей проводят в следующих случаях: при наличии клинико–лабораторных данных за патологию щитовидной железы, в случае скрининговых исследований, прежде всего, жителей эндемичных районов, при наличии внешних и пальпаторных изменений передних отделов шеи, жалоб ребенка на боли в сердце, резкой прибавки или потери веса, в

случае воспалительных заболеваний и травм, а также - при проведении лечения для контроля его эффективности [27, 57, 77].

Техника ультразвукового исследования. В клинической практике УЗИ больших слюнных желез проводится при помощи линейного датчика с частотой 5-12 МГц [18, 46, 137, 141]. Апертура датчика составляет 4 – 5 см, а для детей раннего возраста 2,5 – 3 см [16]. Большое значение придается определению симметричности желез. При стандартном серошкальном УЗ - сканировании в двух плоскостях сечения – поперечной и продольной; БСЖ представляются в виде гомогенных образований повышенной эхогенности, по сравнению со структурой прилежащей мышцы. Повышенная эхогенность больших слюнных желез объяснятся присутствием в железах жировой ткани. Поперечные сканограммы околоушной слюнной железы обычно получаются при расположении датчика непосредственно под наружной ушной раковиной. При проведении продольного сканирования железы особое внимание уделяют выведению хвоста железы, который может быть прикрыт ветвью нижней челюсти [137, 225].

В УЗ - диагностике принято условно делить околоушную слюнную железу по отношению к проходящему в ней лицевому нерву на поверхностную и глубокую долю, что имеет большое значение в предоперационном обследовании. Следует обратить внимание, что УЗИ не всегда позволяет визуализировать лицевой нерв. В таких случаях для более достоверного определения его локализации используют сосуды (наружную сонную артерию и занижнечелюстную вену), которые проходят вместе с ним. Занижнечелюстная вена находится глубже наружной сонной артерии, которая шире ее по сечению. Эти сосуды определяются практически всегда при стандартном исследовании и имеют большое значение в диагностике и топографической локализации очагов поражения. Глубокая доля околоушной слюнной железы обычно визуализируется хуже, поскольку прикрыта нижней челюстью. Интрапаротидные выводные протоки визуализируются в виде гиперэхогенных линейных образований. Неотъемлемой частью УЗИ больших

слюнных желез является исследование поверхностных лимфатических узлов (ЛУ) шеи, которые реактивно изменяются при патологии больших слюнных желез [56, 72, 88, 90, 92, 170, 172, 214].

При сканировании поднижнечелюстной слюнной железы датчик позиционируется в поднижнечелюстное пространство, при этом наибольшей информативностью обладают эхограммы, полученные при поперечном алгоритме исследования. По структуре поднижнечелюстная слюнная железа напоминает околоушную слюнную железу, ткань железы пронизана тонкими четко очерченными линейными полосками, представляющими собой интрагландулярные протоки. В УЗ диагностике принято условно разделять железу на поверхностную и глубокую части по отношению к свободному краю челюстно–подъязычной мышцы [137, 160, 214]. Вартоновский проток хорошо визуализируется только в случае его патологического расширения, а при отсутствии патологических изменений в железе он лучше определяется при проведении сканирования в косых плоскостях сечения [226]. Поднижнечелюстная слюнная железа содержит меньше жировой ткани по сравнению с околоушной слюнной железой, поэтому на эхограммах она визуализируется более гомогенной и ячеистой [56].

В литературе приводятся различные данные о размерах слюнных желез в норме и при патологии. В настоящее время появились единичные работы, в которых основное внимание уделяется определению объема больших слюнных желез путем выделения ткани слюнных желез из окружающих образований в нескольких плоскостях сечения. Установлено, что средний совокупный объем околоушной и поднижнечелюстной слюнной желез у взрослого человека равен в среднем 31,07 мм^3, при этом при различных патологиях может происходить значительное увеличение железы в размерах [106, 211].

Ультразвуковая диагностика ЩЖ выполняется с использованием тех же датчиков, что и при сканировании больших слюнных желез, по методике, предложенной Brunn J. в 1981 г. Из-за особенностей ультразвукового

исследования щитовидной железы у детей, связанных, прежде всего, с трудностью позиционирования головы ребенка, учитывались рекомендации Пыкова М.И. и соавт. Согласно им, во время обследования предлагается подложить руку ассистента под шею и верхнюю часть спины ребенка, приподнять его, и, поддерживая большим пальцем подбородок, предупредить рефлекторное приведение головы к груди [65].

Сканирование щитовидной железы выполняется отдельно для каждой доли в стандартных плоскостях. При этом оценивается их положение, размеры (ширина, длинна, высота), состояние ткани железы. В норме эхоструктура щитовидной железы мелкозернистая, однородная, представлена равномерно распределенными эхосигналами, одинаковыми по размеру (до 1 мм в диаметре) и окраске.

Важным показателем состояния железы является тиреоидный объем (ТО). Он рассчитывается по формуле: ТО = (Дп.д. × Тп.д. × Шп.д. + Дл.д. × Тл.д. × Шл.д.) × 0,479 (см3 или мл), где ТО – тиреоидный объем, Д – длина, Т – толщина, Ш – ширина правой и левой долей, 0,479 – поправочный коэффициент. Малиненко З.И. в своей работе показала, что нормативные показатели объема щитовидной железы у детей от 1 месяца до 3 лет имеют прямую зависимость от возраста ребенка и показателей его физического развития [55]. Наиболее тесная корреляция определена между тиреоидным объемом и массой тела ребенка раннего возраста, что позволило считать индекс тиреоидной массы наиболее четким критерием индивидуальной оценки объема щитовидной железы. Однако, в возрасте 6 лет этот показатель обычно превышает 10-15 мл [54, 55].

УЗИ щитовидной железы в обязательном порядке включает исследование регионарных зон лимфооттока (паратрахеальные, поднижнечелюстные лимфатические узлы, узлы по ходу сосудистого пучка шеи, над – и подключичной области) [41, 72, 88].

Нельзя не отметить исследования Касаткиной Э.П. и др., которые достоверно показали, что у здорового человека эхографические

характеристики щитовидной железы наиболее сопоставимы с аналогичными показателями больших слюнных желез. Было установлено, что индивидуальный показатель эхогенности собственной околоушной слюнной железы может служить эталоном нормальной ультразвуковой плотности щитовидной железы. Подтверждено, что сравнительная оценка акустических характеристик этих органов обладает высокой диагностической ценностью при их заболеваниях. Полученные данные используются в педиатрии для диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [42].

Последнее десятилетие охарактеризовалось бурным развитием медицинской техники, прежде всего, ультразвуковой. В клинической практике появились многофункциональные УЗ-диагностические приборы, имеющие, помимо стандартного двухмерного (В-режима), функцию трехмерного (пространственного, объемного) сканирования, импульсной допплерометрии, цветового и энергетического допплеровского картирования (ЦДК и ЭД) [25, 78, 160, 162, 167, 227].

Применение ЦДК и ЭД для исследования больших слюнных желез и щитовидной железы значительно повышает точность и чувствительность УЗИ. В ходе исследования оценивается пиковая систолическая скорость артериального кровотока с учетом адекватности допплерографического угла, и показатели, характеризующие периферическое сопротивление (индекс резистентности - ИР и пульсационный индекс - ПИ). Учитывая расположение больших слюнных и щитовидной желез по ходу важнейших сосудов, ЦДК дает возможность определить их местоположение, характер кровотока, размеры и взаимоотношения с окружающими тканями [105, 113] .

Цветовая карта паренхимы больших слюнных желез лучше всего развита в поднижнечелюстной слюнной железе. Артериальные сигналы определяются преимущественно по краю железы. При исследовании околоушной слюнной железы обычно хорошо определяется занижнечелюстная вена, которая образуется при слиянии височной и верхнечелюстной вен, наружная сонная артерия, идущая в одной плоскости с

занижнечелюстной веной, но более глубоко в ткани околоушной слюнной железы. Эти два сосуда легко различить по цвету кодирования, расположению, направлению и типу допплеровского сигнала (артериальному и венозному). В верхней трети железы занижнечелюстная вена принимает от 2 до 6 мелких вен, здесь же располагаются ветви от наружной сонной артерии, которые обычно хорошо определяются при помощи ЦДК. При исследовании поднижнечелюстной слюнной железы хорошо визуализируются лицевые артерия и вена, обильно кровоснабжающие железу. В некоторых случаях интрагландулярные венозные сосуды могут имитировать ход выводного протока. Сосуды подъязычной слюнной железы расположены между глубоким краем железы и мышцами дна ротовой полости, они легко визуализируются при УЗИ. Допплеровское картирование особенно информативно при проведении биопсии под контролем УЗ, так как позволяет точно идентифицировать крупные сосуды и предотвратить их повреждение.

Следует отметить, что при допплерографии степень васкуляризации больших слюнных желез всегда коррелирует с их состоянием, отражая наличие и характер патологического процесса [11, 33, 89, 97, 108, 151, 173, 206, 208].

Например, при синдроме Шегрена в начальной стадии заболевания определяется неизменные или диффузно увеличенные, но нормальной эхогенности большие слюнные железы. При прогрессировании заболевания структура эхогенности желез становится более высокой, в паренхиме появляются многочисленные гипоэхогенные округлые включения, визуализируются кистозные выпячивания выводных протоков и неровности контуров. В поздних стадиях заболевания отмечаются атрофические изменения больших слюнных желез, характеризующиеся уменьшением их объема. При ЦДК и ЭК определятся усиление васкуляризации в виде разрозненных сосудистых структур в ткани железы, при этом, чем сильнее

нарушена функция железы, тем больше выражены эти изменения. Сосудистая реакция на стимуляцию слюноотделения отсутствует [89].

При воспалении больших слюнных желез увеличиваются в размерах, изменяют свою структуру и эхогенность, при этом в патологический процесс зачастую вовлекаются прилежащие лимфатические узлы [231]. Паренхима железы может приобретать гетерогенный паттерн, отражающий появление микроабсцессов, возможна изолированная дилатация выводного протока или образование ретенционных кист в случае абсцедирования. Допплеровское картирование выявляет усиление карты цветовых потоков паренхимы желез, расширение сосудов и увеличение линейной скорости кровотока. Хроническое воспаление с рецидивами может вызвать частичную атрофию желез, выражающуюся в уменьшении размеров и объема БСЖ, замещении ее паренхимы фиброзной тканью, что изменяет нормальную УЗ структуру [68, 107, 206].

В некоторых случаях проведение УЗИ с применением режима ЦДК позволяет установить локализацию больших слюнных желез при аномальном их расположении [105, 113]. Описаны случаи дислокации поднижнечелюстной слюнной железы в сторону лицевой артерии, которые невозможно было диагностировать при помощи аспирационной биопсии. Для подтверждения принадлежности визуализируемой ткани к слюнной при помощи ЦДК проводился специальный тест: после приема лимонного сока внутрь скорость кровотока возрастала в 2 раза, определялись значительные изменения карты сосудистых потоков с появлением характерной «функциональной гиперемии» желез [113, 162]. По данным C. Martinoli с соавт. в сосудах больших слюнных желез резко увеличивалась систолическая скорость кровотока (с 8,4 до 24,0 см/сек) и снижался индекс периферического сопротивления (с 0,7 до 0,58) [166]. Кроме того, поверхностное расположение и обильное кровоснабжение слюнных желез, особенности полости рта, выполняющей функции активной всасывающей мембраны,

привело к применению УЗИ слюнных желез для изучения фармакодинамики лекарственных средств [162, 209].

Аллергические заболевания, прежде всего, ротовой полости, могут приводить к развитию сиалоаденитов. Однако, публикации, отражающие характерные ультразвуковые изменения больших слюнных желез при других видах патологии, например, при атопии, в доступной нам отечественной литературе не встретились.

При доплеровском исследовании щитовидной железы в режиме ЦДК различия в количестве и расположении цветовых эхосигналов в ткани нормальной железы в зависимости от пола, возраста или наличия периода полового созревания отсутствуют. Сосудистый рисунок в здоровом органе представлен единичными эхосигналами и характеризуется как умеренная васкуляризация. Диффузное усиление кровоснабжения наблюдается при диффузной патологии щитовидной железы, связанной, как правило, с ее гиперфункцией.

При спектральном анализе доплеровской кривой параметры кровотока в верхней и нижней тиреоидных артериях носят симметричный характер слева и справа и не имеют половозрастных особенностей в средних величинах кровотока (пиковая систолическая скорость кровотока составляет 8 – 45 см/с). Изменения нормальных показателей в ту или иную сторону могут фиксироваться на ранних (доклинических) стадиях патологии щитовидной железы, и в комплексе с другими эхографическими и параклиническими обследованиями помогают в диагностике ее манифестных заболеваний в детском и подростковом возрасте. Наибольшую ценность имеет гемодинамика в мелких сосудах тиреоидной ткани. Независимо от пола и возраста скорость кровотока в них не превышает 10 – 20 см/с, показатели периферического сопротивления составляют: индекс резистентности (RI) колеблется от 0,6 до 0,7, а пульсационный индекс (PI) – от 1,0 до 1,5 и мало подвержен колебаниям. В норме в паренхиме щитовидной железы не определяются мелкие сосуды и феномен артериовенозного шунтирования.

У латеральных границ щитовидной железы расположены крупные сосуды шеи – общая сонная артерия (прилегает к железе) и внутренняя яремная вена (расположена более латерально) [9, 55, 136].

Щитовидная железа характеризуется богатым кровоснабжением и тесным взаимодействием со всеми системами человеческого организма. Это приводит к тому, что любой патологический процесс тем или иным способом влияет на кровеносную систему железы.

Наиболее яркая УЗ картина отмечается при узловых образованиях щитовидной железы, для которых характерно локальное изменение акустической плотности ее ткани. В зависимости от характера этих изменений узлы могут быть изо-, гипо– или гиперэхогенными. Гипоэхогенная перестройка ткани, как правило, связана с повышением ее гидрофильности и злокачественной перестройкой. Гиперэхогенные образования характеризуются преобладанием соединительнотканных структур и/или отложением солей кальция. При этом УЗИ в режиме ЦДК и ЭД позволяет выявить патологическую перестройку сосудистой сети в зоне изменений, оценить степень васкуляризации узла, состояние перинодулярных сосудов, подтвердить или исключить сосудистый генез образования, оценить состояние регионарных лимфатических узлов [219, 220]. При наличии узлового образования УЗИ может выступать в качестве контроля при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии патологического участка [28, 57, 77, 205, 220].

Кистозные образования щитовидной железы у детей встречаются крайне редко. По данным УЗИ, определяется анэхогенное образование с четкими контурами и гиперэхогенным ободком по периферии (капсула кисты). При ЦДК каких–либо изменений сосудистого рисунка не регистрируется. В качестве контроля УЗИ используют при проведении склеротерапии кисты [35, 82].

Острый тиреоидит характеризуется появлением в толще железы неправильной формы с нечеткими границами гипоэхогенной тени с

перифокальным усилением сосудистого рисунка. При выраженном процессе возможно увеличение регионарных лимфоузлов [27, 28, 63].

При диффузном токсическом зобе отмечается неравномерность и резкое снижение эхогенности щитовидной железы, а в режиме ЦДК – усиление сосудистого рисунка. Аналогичные изменения акустической плотности ткани визуализируются при аутоиммунном тиреоидите. При атрофической форме заболевания на эхограммах определяется незначительный объем гипоэхогенной ткани и снижение скоростных и объемных показателей кровотока. Для уточнения диагноза в таких случаях некоторые авторы предлагают использовать эхографические показатели околоушной слюнной железы, как референсного органа для щитовидной железы [2, 40]. Аутоиммунный тиреоидит является одним из наиболее изученных проявлений иммуновоспалительного поражения щитовидной железы. При аллергических болезнях данный аспект вопроса практически не изучался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая данные литературы, можно сказать, что аллергические заболевания у детей, и, в частности, поллиноз являются широко распространенной патологией и характеризуются выраженными изменениями иммунного ответа. Основным современным патогенетическим методом лечения детей с поллинозом является аллергенспецифическая иммунотерапия. В клинической практике все большее распространение получают неинвазивные способы проведения аллергенспецифической иммунотерапии и безопасного контроля ее эффективности. Среди современных диагностических методов визуализации по доступности, простоте осуществления и информативности ультразвуковые методы диагностики занимают ведущие позиции. Однако вопрос объективной прогностической оценки будущей эффективности аллергенспецифической иммунотерапии с помощью современных ультразвуковых методов диагностики остается неизученным. Доказано, что слюнные железы

участвуют не только в процессах пищеварения, но и в иммунных и эндокринных реакциях организма, активно реагируя на изменения гомеостаза и иммунного ответа.

Особенности пренатального онтогенеза обусловливают тесную взаимосвязь слюнных и щитовидной желез. Установлено, что индивидуальный показатель эхогенности собственной околоушной железы служит эталоном нормальной ультразвуковой плотности щитовидной жлезы. Подтверждено, что сравнительная визуальная оценка эхогенности тиреоидной ткани и слюнных желез обладает высокой диагностической ценностью. Это позволяет считать щитовидную железу референсным органом при изменениях слюнных желез и наоборот.

Как в зарубежной, так и в отечественной литературе имеется большое количество публикаций, посвященных ультразвуковой диагностике, в том числе, и с использованием режима цветового допплеровского 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.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о необходимости изучения состояния слюнных желез и щитовидной железы у пациентов при проявлении аллергии с применением максимально информативного и безопасного для детей метода ультразвуковой диагностики.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинических групп

В исследовании под наблюдением находилось 200 детей в возрасте от 5 до 18 лет: 160 детей с поллинозом в периоде ремиссии (средний возраст 11,9 ±3,3 лет) и 40 детей группы сравнения – детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза (Группа I), средний возраст 10,8±4,1 лет. Исследование проводилось в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН Баранов А.А.) 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 консультативно-диагностического центра (главный врач консультативно-диагностического центра – к.м.н. Геворкян А.К.) НИИ педиатрии (директор – академик РАН Намазова-Баранова Л.С.) в соответствии с планом научно-исследовательских работ, утвержденным Ученым советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Группа сравнения – Группа I (N= 40, возраст от 5 до 18 лет):

- Дети, обратившиеся в КДЦ для диспансерного наблюдения;

Критерии включения в группу сравнения (Группу I):

- дети обоих полов в возрасте от 5 до 18 лет;
- отсутствие любых подозрений на какое-либо аллергическое заболевание на момент включения;
- отсутствие отягощенных аллергологического анамнеза и наследственности по аллергическим болезням.

Группа детей с поллинозом (N= 160, возраст от 5 до 18 лет)

Критерии включения в группу детей с поллинозом:

• Пациенты обоих полов в возрасте от 5 до 18 лет с ранее установленным диагнозом «Поллиноз» в периоде ремиссии, находящиеся на стационарном лечении во ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России;

• Наличие показаний к проведению АСИТ (Национальное руководство по аллергологии и иммунологии под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И., 2009 г.);

• Отсутствие в анамнезе ранее проводимых курсов АСИТ;

• Информированное согласие законных родителей/представителей или пациентов при достижении ими возраста 14 лет.

Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования на любом из этапов:

Пациента исключали из исследования в следующих случаях:

• Отказ родителей/опекунов пациента или самих пациентов (в возрасте старше 14 лет) от участия в исследовании;

• Развитие острых аллергических реакций в течение курса АСИТ, а также других состояний/заболеваний, являющихся противопоказанием к продолжению курса АСИТ.

Критерии невключения:

• Несоответствие критериям включения;

• Анафилактические реакции у ребенка в анамнезе, а также другие состояния/заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению АСИТ.

2.2 Дизайн исследования

Длительность исследования составила 3 года. Исследование включало в себя 3 этапа. На I-м этапе проводились общеклиническое, допплерографическое исследование слюнных и щитовидной желез в группе сравнения (детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза). II этап включал в себя общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое исследование, а также ультразвуковое и допплерографическое исследование слюнных и щитовидной желез у детей с поллинозом до и после проведения курса АСИТ 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 III-м этапе исследования проводилось катамнестическое наблюдение за пациентами с поллинозом в течение последующего сезона поллинации для оценки эффективности проведенной терапии в зависимости от ее метода. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

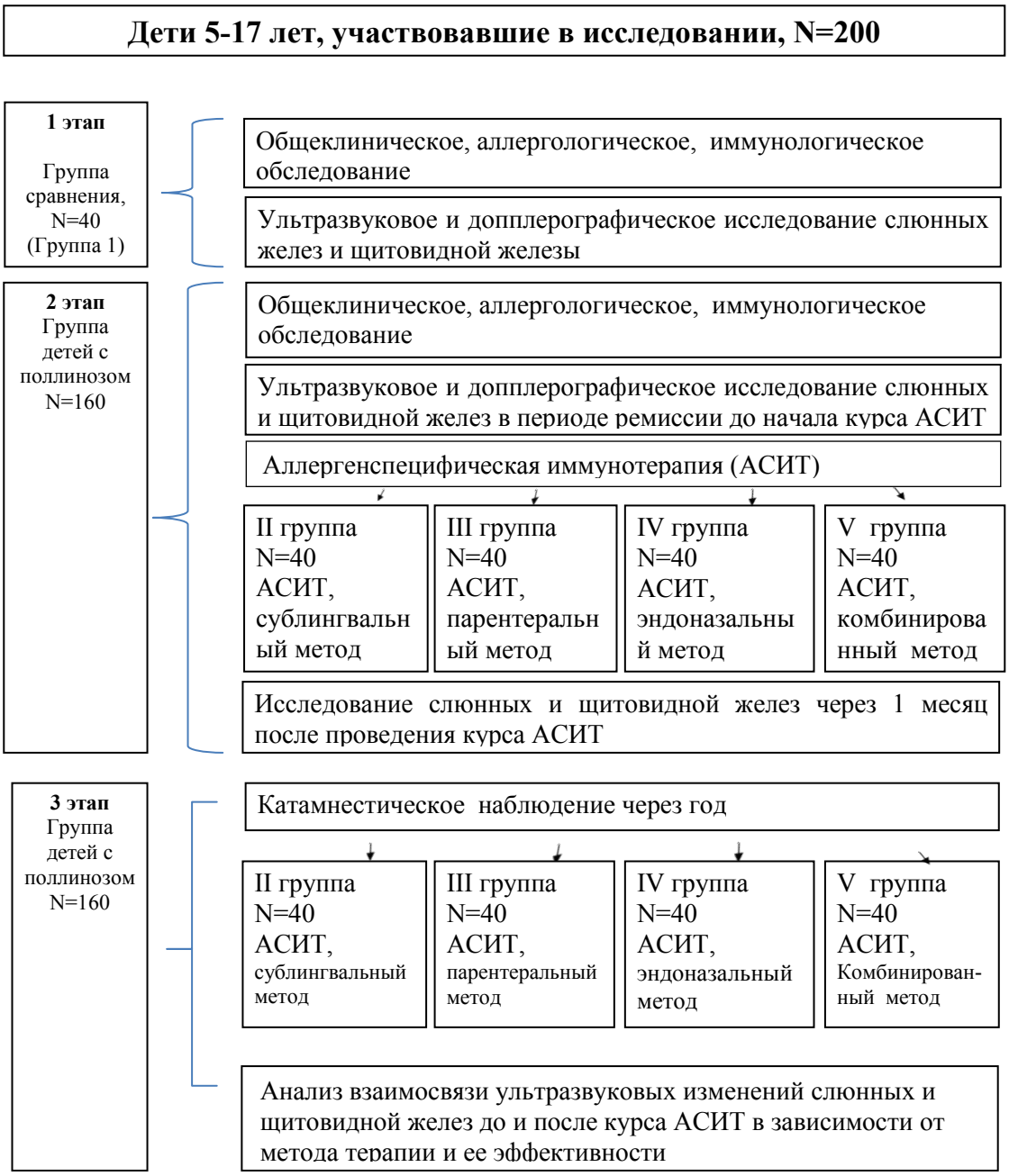


Рисунок 3. Дизайн исследования

2.3 Методы исследования

2.3.1 Иммунологические и аллергологические методы обследования

Основные нозологические формы поллинозов 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. Баранова А.А., Хаитова Р.М., 2010; ARIA, 2008; GINA, 2008). Диагноз аллергического конъюнктивита верифицировали в соответствии с критериями, изложенными в Национальном руководстве по аллергологии и иммунологии под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И., 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»). 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).

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.

2.3.2 Инструментальные методы

Исследование функции внешнего дыхания проводилось методом компьютерной флоуметрии на аппарате «Спиро-тест РС» (Россия) в отделении Инструментальной и лабораторной диагностики КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 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). Полученные результаты выражали в процентах от должных величин и оценивали до начала исследования. В исследование включались дети с показателями ФВД в пределах возрастной нормы.

Электрокардиография проводилась на кардиографе «M1700A Page Writer Xli» фирмы «Philips» в отделении Инструментальной и лабораторной диагностики КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

2.3.3 Ультразвуковое и допплерографические исследования

Всем обследуемым детям проводилась эхография слюнных желез (СЖ) и щитовидной железы (ЩЖ) на аппарате Voluson 730 expert линейным мультичастотным 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 допплеровского картирования в сочетании с импульсной допплерометрией 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 допплеровского картирования (ЦДК) и импульсной допплерометрии 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, строму, 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 допплера 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. 4-A). Ультразвуковое исследование поднижнечелюстной железы проводилось при расположении датчика в поднижнечелюстном треугольнике параллельно основанию нижней челюсти (рис. 4-B). 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. 4-C).

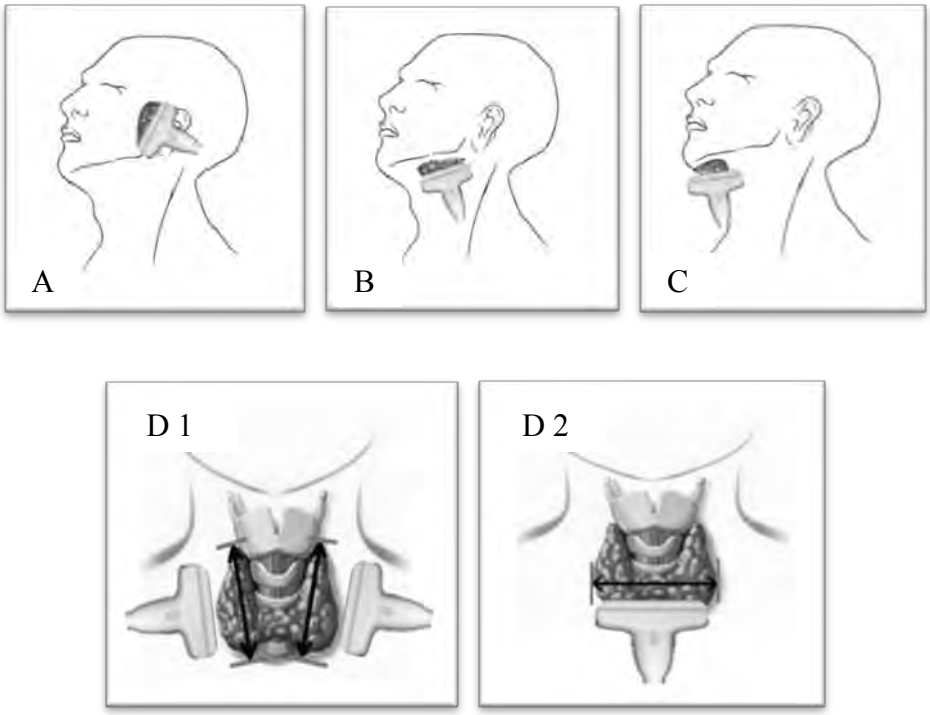


Рисунок 4. Положение датчика при исследовании слюнных и щитовидной желез

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

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. 4-D.1 и 4-D.2). При этом оценивались расположение железы, эхогенность и эхоструктура ткани, а также наличие в ней узловых образований.

2.4 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.) строго в соответствии с показаниями на проведение данного метода терапии (Национальное руководство по аллергологии и иммунологии под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И., 2009 г.). Проведение исследования было одобрено на заседании 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. Схема проведения аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами представлена в таблице 2.

За состоянием ребенка наблюдали в течение 40-60 минут после проведения АСИТ. 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.

Таблица 2.

Схема проведения аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами

Разведение	Доза		
	В мл	В каплях	В PNU
1:1000000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	0,001-0,002-0,004- 0,006-0,008
1:100000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	0,01-0,02-0,04-0,06-0,08
1:10000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8
1:1000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	1-2-4-6-8
1:100	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8	2-4-6-8-10-12-14-1	10-20-30-40-50-60-70-80
1:10	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	2-4-6-8-10	100-200-300-400-500 Всего 1883,33 PNU

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 Адо А.Д., 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).

2.5 Методы статистической обработки

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), медиану (Me), 25 и 75 перцентили. 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 $p<0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с дизайном исследования, на первом этапе обследовано 40 детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза в возрасте от 5 до 18 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 ±4,1 лет. У детей группы сравнения отмечались высокие значения пиковой систолической скорости (PSV) и конечной диастолической скорости (EDV) кровотока в околоушных железах.

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 допплеровском картировании (ЦДК) и энергетическом допплере (ЭД) визуализировались разнонаправленные цветовые сигналы, средней интенсивности (в околоушной, щитовидной и поднижнечелюстной железе); в подъязычной железе, особенно у детей до 10 лет, при цветовом допплеровском картировании (ЦДК) и энергетическом допплере (ЭД) цветовые сигналы регистрировались не всегда – в 57,5% случаев (N = 23), вследствие низких скоростных показателей паренхиматозного кровотока.

Примеры допплерографического исследования слюнных желез представлены на рисунках 5-А-С.

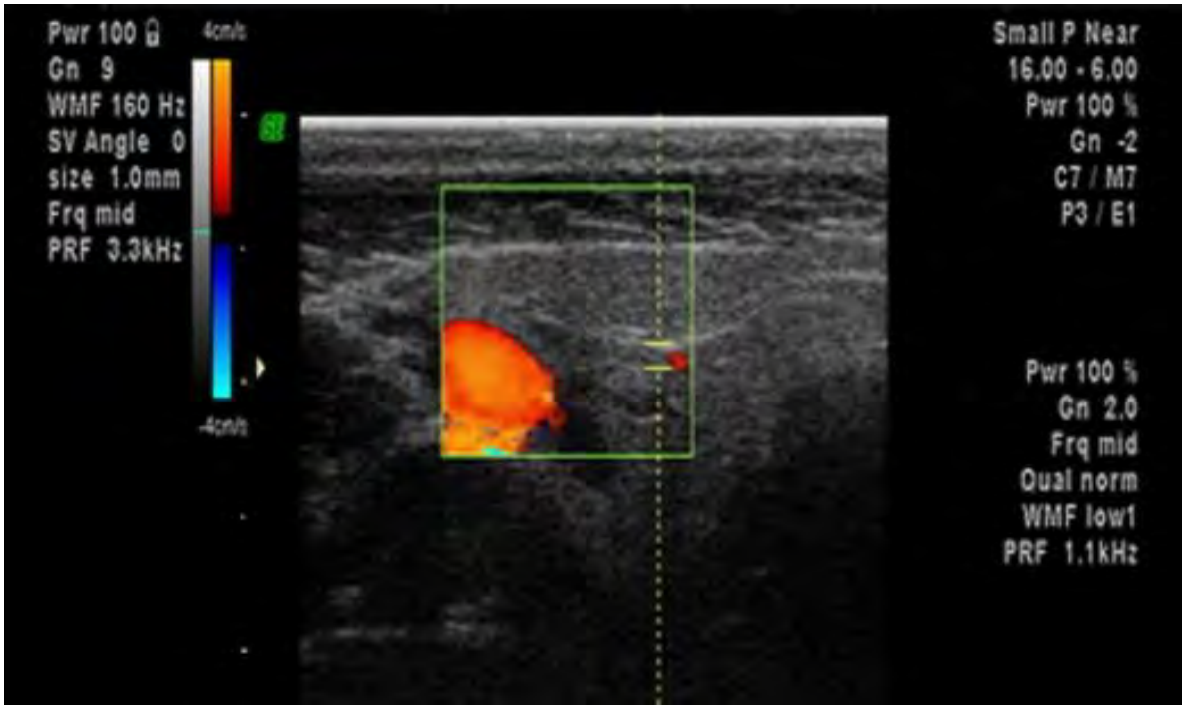


Рисунок 5 - А. Показатели паренхиматозного кровотока околоушной железы у детей группы сравнения

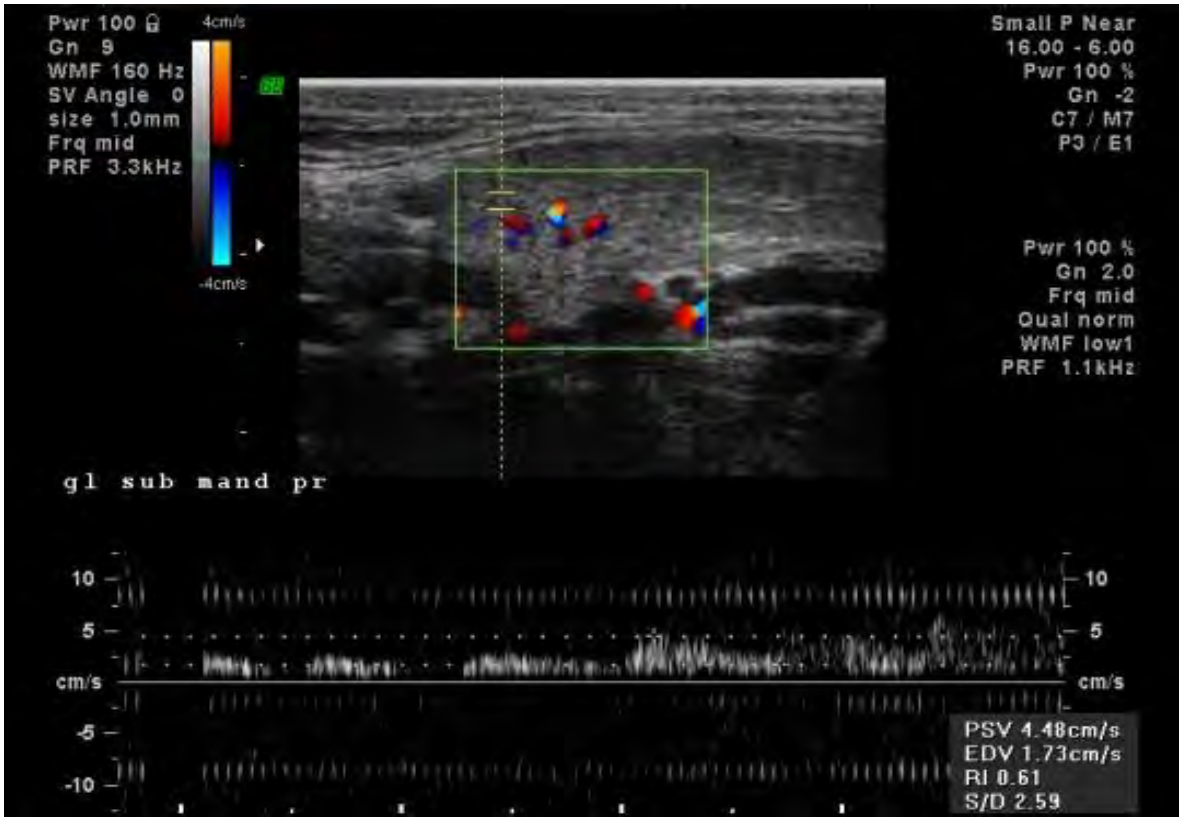


Рисунок 5-В. Показатели паренхиматозного кровотока поднижнечелюстной железы у детей группы сравнения

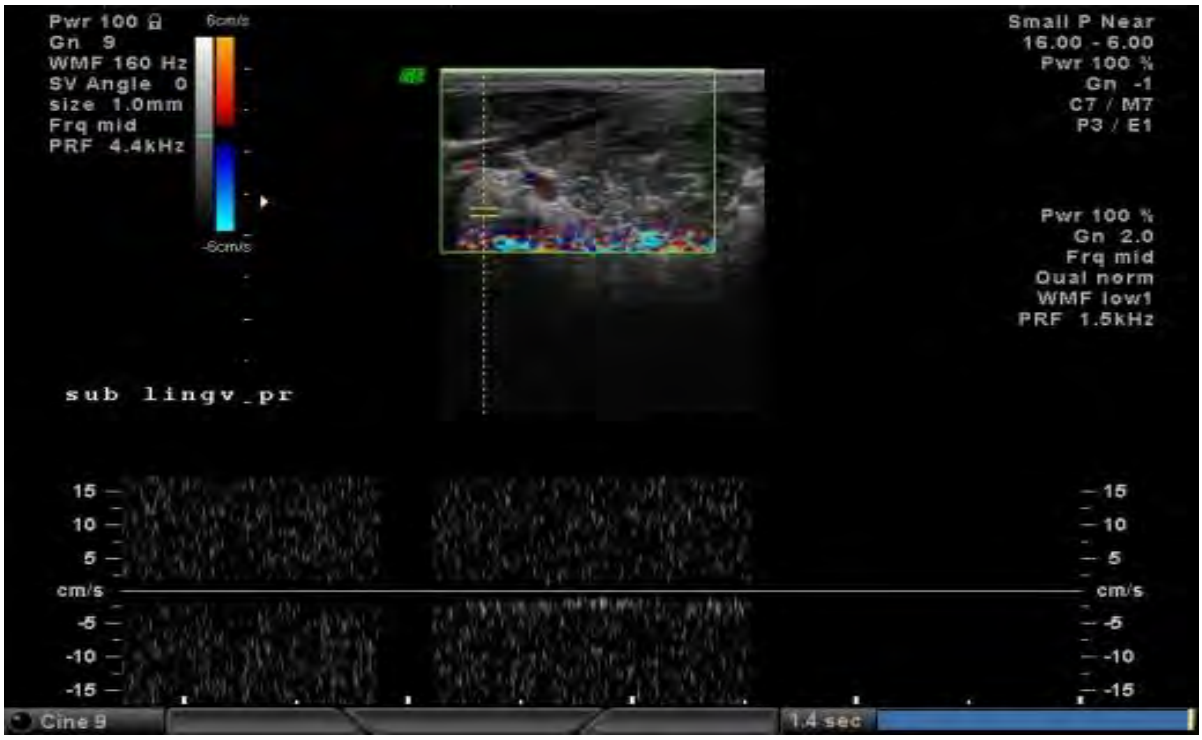


Рисунок 5-С. Показатели паренхиматозного кровотока в подъязычной железе у детей группы сравнения

Показатели кровотока в поднижнечелюстных железах отличались высокими цифрами пиковой систолической скорости (PSV) справа и слева, индекса резистентности (IR) справа и слева и систоло-диастолического соотношения (S/D) справа и слева.

Также по всем параметрам кровоток определялся в подъязычных железах, с нормальными значениями индекса резистентности.

Показатели интрапаренхиматозной гемодинамики щитовидной железы соответствовали литературным данным и нормативным средне-возрастным показателям.

Оценка состояния кровотока в больших слюнных и щитовидной железах у детей группы сравнения приведена в таблице 3.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые дана оценка состояния больших слюнных желез у детей методами цветовой и энергетической допплерографии, оценка паренхиматозного кровотока методом триплексного допплеровского сканирования.

Впервые составлены референтные таблицы показателей гемодинамики слюнных желез у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза.

Показано, что ультразвуковая допплерография больших слюнных желез, выполняемая по разработанной методологии, является неинвазивным, доступным, высоко информативным и хорошо воспроизводимым методом оценки анатомо-топографических особенностей и показателей паренхиматозного кровотока у детей (Приложение 1).

На основании полученных данных разработана методология неинвазивной, выскоинформативной и хорошо воспроизводимой методики эхографической оценки состояния слюнных желез у детей (Патент № 2322192 от 14.09.2006).

Таблица 3. 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)		Систоло-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

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АСИТ

4.1 Клиническая характеристика группы детей с поллинозом

Обследовано 160 детей с поллинозом в периоде ремиссии, в возрасте от 5 до 18 лет. Среди наблюдавшихся больных преобладали пациенты мужского пола: 108 (67,5%) мальчиков, девочек было 52 (32,5%). Средний возраст пациентов составил 11,9 (±3,3) лет. У большинства больных (142 пациента - 88,7%) длительность заболевания составляла более 3 лет.

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.

В соответствии с дизайном исследования (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 - эндоназальную, пациенты V группы получали комбинированную АСИТ (сублингвально + парентерально). Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 4.

Таблица 4. Общая характеристика детей в сравниваемых группах

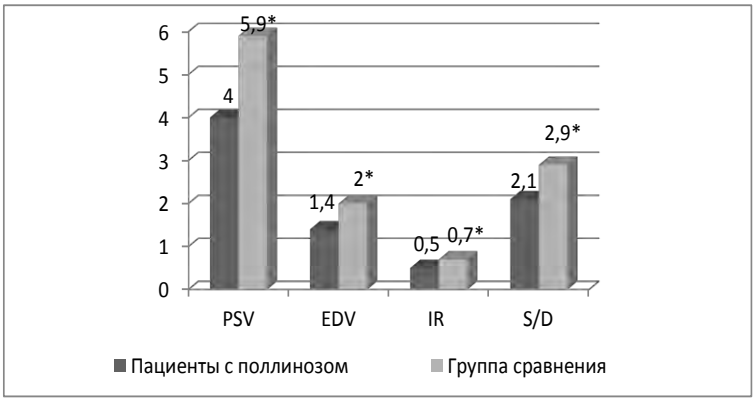
Показатели		Дети с поллинозом, N = 160				p
		Парентеральная АСИТ	Сублингвальная АСИТ	Комбинированный метод АСИТ	Эндоназальная АСИТ	
Пол	Мальчики, абс. (%)	31 (77,5)	32 (80,0)	28 (70,0)	27 (67,5)	>0,05
	Девочки, абс. (%)	9 (22,5)	8 (20,0)	12 (30,0)	13 (32,5)	>0,05
Возраст (25;75 процентили)		5,7; 16,2	5,9; 16,9	6,5; 16,8	6,8; 16,7	>0,05
РКС, абс. (%)		40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	>0,05
Бронхиальная астма (пыльцевая сенсибилизациz), абс. (%)		7	10	6	11	>0,05
Атопический дерматит, абс. (%)		3	5	4	4	>0,05
Круглогодичный аллергический ринит, абс. (%)		13	9	8	14	>0,05
Пищевая аллергия, абс. (%)		6	7	5	4	>0,05

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

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

4.2 Характеристика допплерографической 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 слюнных железах.



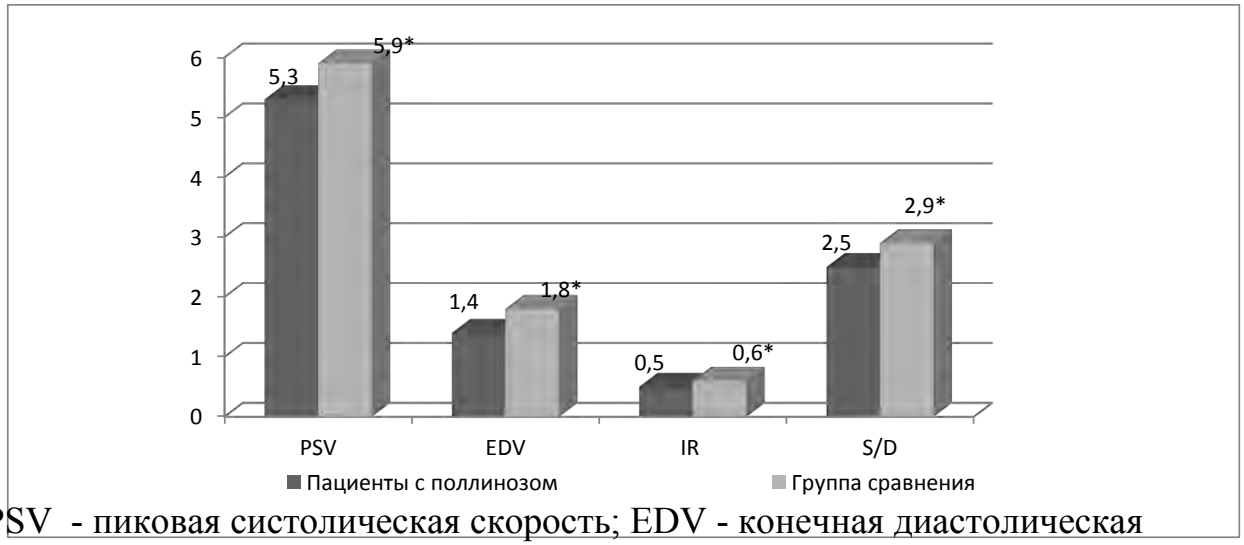
PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение * $p < 0,05$

Рисунок 6. Показатели кровотока в околоушных железах у пациентов с поллинозом и детей группы сравнения

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. 6) было установлено, что группа сравнения имела значимо более высокие значения кровотока по обеим околоушным железам ($p<0,05$). Следует подчеркнуть, что пациенты с поллинозом 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 2,8 соответственно, $p < 0,05$).

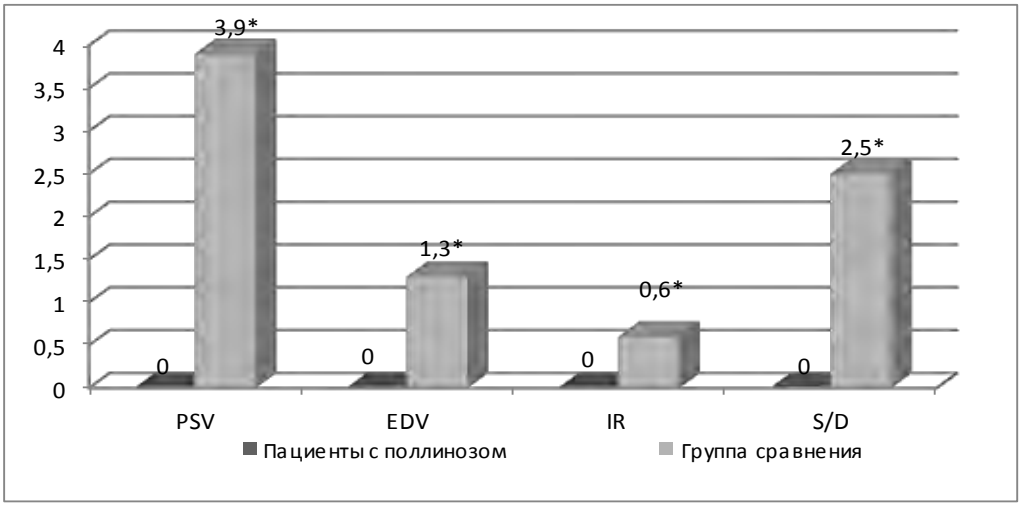
Показатели кровотока в поднижнечелюстных железах также имели значительные различия в группах здоровых детей и пациентов с поллинозом. Так, у здоровых детей по сравнению с больными установлены более высокие значения пиковой систолической скорости (PSV) в поднижнечелюстных железах ($p<0,05$), индекса резистентности (IR) и систоло-диастолического соотношения (S/D) ($p<0,05$). Данные представлены на рисунке 7.



PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение * $p < 0,05$

Рисунок 7. Показатели кровотока в поднижнечелюстных железах у пациентов с поллинозом и детей группы сравнения

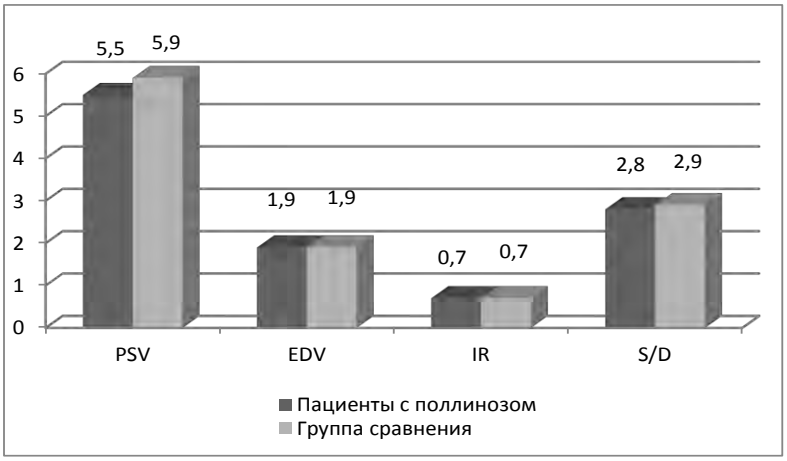
Иная картина получена при УЗ-исследовании подъязычных желез. У пациентов с поллинозом не удалось установить закономерность тем же методом вследствие малого анатомического размера образования и, соответственно, практически стремящегося к нулю калибра интраперенхиматозных сосудов в них (рис. 8).



PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение * $p < 0,05$

Рисунок 8. Показатели кровотока в подъязычных железах у пациентов с поллинозом и детей группы сравнения

Далее было проведено сравнение параметров кровотока щитовидной железы у пациентов с поллинозом и группы здоровых детей, показавшее отсутствие значимых различий (рис. 9).



PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение

Рисунок 9. Показатели кровотока в щитовидной железе у пациентов с поллинозом и детей группы сравнения

Таким образом, у всех детей с поллинозом 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 можно объяснить отеком диффузно расположенной лимфоидной ткани в структуре желез на фоне хронического аллергического воспаления. В то же время в щитовидной железе у детей с поллинозом и группы сравнения отличий в скорости кровотока не отмечено ($p>0,05$).

4.3 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ сублингвальным методом

Далее, согласно дизайну исследования (рис. 3), у всех детей с поллинозом через 1 месяц после проведения курса АСИТ было проведено повторное УЗ-исследование, на котором 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 поллинозом в зависимости от метода АСИТ и в сравнении с группой здоровых детей.

При сублингвальном способе введения аллергенов после проведенного лечения была зарегистрирована активация кровотока при ЦДК и ЭД во всех трех парах больших слюнных желез, стабилизация показателей индекса резистентности паренхиматозных сосудов (IR=0,61-0,65). Данные представлены в таблице 5.

Исследование околоушных желез при проведении АСИТ 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. 5).

Таблица 5. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в околоушных железах в группе детей, получавших АСИТ сублингвальным методом, до и после проведения 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

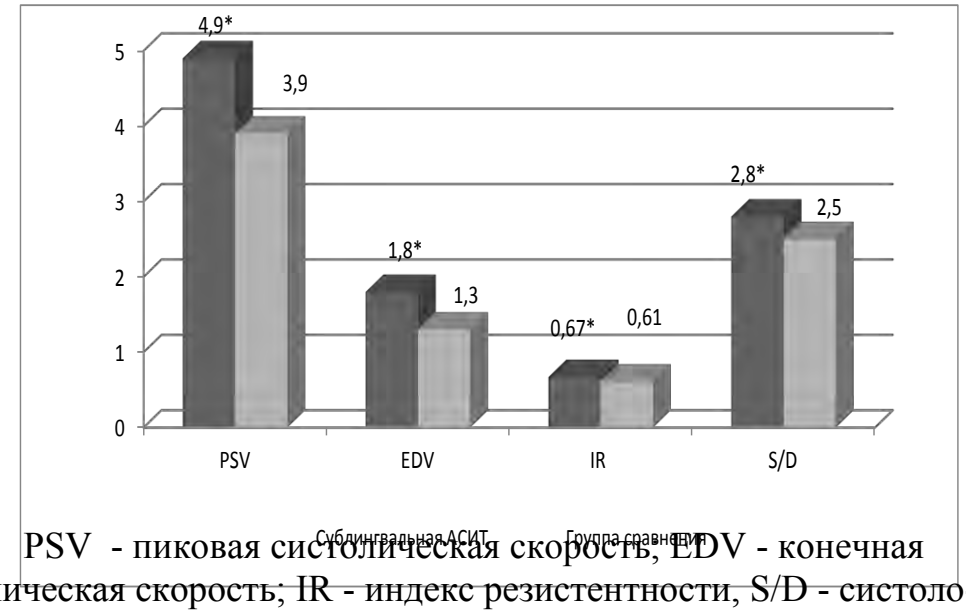
*p<0,05

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

Таблица 6. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в поднижнечелюстных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ методом сублингвального введения, до и после проведения 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	5,3 (4,2;6,0)	5,0 (4,2;5,8)	1,9 (1,6;2,6)	2,3 (1,6;2,5)	0,5* (0,6;0,6)	0,5 (0,5;0,6)	2,5 (2,3;2,6)	2,4 (2,2;2,7)
После лечения	5,7* (4,8;6,7)	5,4 (4,6;7,1)	2,0 (1,7;2,3)	1,9 (1,7;2,6)	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,7)	2,8* (2,7;2,9)	2,7* (2,7;2,9)
p	**0,029**	**0,087**	0,645	0,729	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

При сравнении данных допплерографического исследования с показателями группы сравнения выявлено, что в подъязычных железах 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. 10).



PSV - пиковая систолическая скорость; EDV - конечная диастолическая скорость; IR - индекс резистентности, S/D - систоло-диастолическое соотношение *p < 0,05

Рисунок 10. Показатели кровотока в подъязычных железах у детей, получивших АСИТ сублингвальным методом, и детей группы сравнения

Таблица 7. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в подъязычных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ методом сублингвального введения, до и после проведения 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	4,9 (3,9;5,9)	5,2 (4,1;5,5)	1,8 (1,4;2,1)	1,8 (1,5;2,0)	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,7)	2,8 (2,7;2,9)	2,8 (2,7;2,9)
p	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**

4.4 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ парентеральным методом

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 наросли, однако статистически значимой разницы выявлено не было (табл. 8).

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. 9).

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, $p<0,05$).

Таблица 8. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в околоушных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ методом парентерального введения, до и после проведения 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	4,0 (0,0;5,3)	4,0 (0,0; 4,8)	1,4 (0,0; 1,9)	1,5 (0,0;1,9)	0,5 (0,0;0,7)	0,5 (0,0;0,6)	2,1 (0,0;2,8)	2,1 (0,0;2,8)
После лечения	5,2* (0,0;5,6)	4,5 (0,0; 5,0)	1,9 (0,0; 2,0)	1,6 (0,0;2,0)	0,6 (0,0;0,6)	0,6* (0,0;0,7)	2,7* (0,0;3,0)	2,6* (0,0;3,1)
p	**0,042**	0,158	0,163	0,379	0,071	**0,012**	**0,05**	**0,018**

Таблица 9. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в подъязычных железах в группе детей, получавших АСИТ парентеральным методом, до и после проведения 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

4.5 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ эндоназальным методом

Сравнительный анализ допплерографических 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, $p<0,05$). Данные представлены в таблице 10.

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, $p<0,05$). Данные представлены в таблице 11.

Сравнительный анализ данных допплерографического исследования подъязычных желез также не выявил достоверных различий в показателях кровотока до и после проведенного лечения (табл. 12). В обоих случаях кровоток не определялся.

Таблица 10. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в околоушных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ методом эндоназального введения, до и после проведения 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	6,4 (0,0;8,0)	5,4 (0,0;7,1)	2,3 (0,0; 3,0)	1,8 (0,0;3,6)	0,5 (0,0;0,7)	0,5 (0,0;0,6)	2,1 (0,0;3,3)	2,1 (0,0;2,8)
После лечения	4,6 (0,0;7,5)	4,4 (0,0; 6,3)	1,5 (0,0; 2,3)	1,4 (0,0;2,7)	0,5 (0,0;0,6)	0,5 (0,0;0,6)	2,1 (0,0;2,8)	2,0 (0,0;2,6)
p	0,075	0,252	0,1	0,264	0,332	0,492	0,258	0,467

Таблица 11. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в поднижнечелюстных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ методом эндоназального введения, до и после проведения 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	5,6 (5,3;6,4)	5,4 (5,3;7,1)	2,0 (1,9;2,7)	1,9 (1,9;2,0)	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,7)	2,7 (2,4;2,8)	2,7 (2,7;3,1)
После лечения	5,6 (5,3;6,4)	5,4 (5,2;7,1)	2,0 (1,9;2,7)	1,9 (1,9;2,0)	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,7)	2,7 (2,4;2,8)	2,7 (2,5;3,1)
p	0,833	0,978	0,989	0,636	0,85	0,836	0,787	0,686

Таблица 12. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в подъязычных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ методом эндоназального введения, до и после проведения 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	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p	0,477	0,237	0,285	0,176	0,513	0,176	0,513	0,176

4.6 Характеристика допплерографической картины слюнных желез у пациентов с поллинозом после проведения АСИТ комбинированным методом

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 (табл. 13).

Исследование кровотока подъязычных желез продемонстрировало отчетливую положительную динамику по всем параметрам, $p<0,05$ (табл. 14). Так, 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.

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.

Таблица 13. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в поднижнечелюстных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ комбинированным методом введения, до и после проведения 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	5,0 (3,9;7,1)	4,9 (3,9;5,9)	2,3 (1,4;2,3)	2,0 (1,6;2,5)	0,6 (0,6;0,6)	0,6 (0,5;0,6)	2,7 (2,3;2,7)	2,7 (2,2;2,7)
После лечения	5,0 (3,6;5,6)	4,6 (4,3;5,2)	1,7* (1,6;1,9)	1,7* (1,6;1,9)	0,6* (0,6;0,7)	0,7* (0,6;0,7)	2,8 (2,7;3,0)	2,8* (2,7;2,9)
p	0,053	0,276	**0,003**	**0,017**	**0,03**	**0,001**	0,065	**0,001**

Таблица 14. Сравнение показателей паренхиматозного кровотока в подъязычных железах в подгруппе детей, получавших АСИТ комбинированным методом введения, до и после проведения 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	4,5* (0,0;6,0)	4,4* (0,0;5,7)	1,7* (0,0;2,1)	1,6* (0,0;2,0)	0,6* (0,0;0,7)	0,6* (0,0;0,7)	2,7* (0,0;2,9)	2,7* (0,0;2,8)
p	<**0,05**	<**0,05**	<**0,05**	<**0,05**	<**0,05**	<**0,05**	<**0,05**	<**0,05**

*p<0,05

4.7 Допплерографическая оценка состояния подъязычных слюнных желез до и после проведения АСИТ

Учитывая наиболее выраженные изменения в подъязычных слюнных железах, был проведен сравнительный анализ показателей кровотока в этом органе до и после курса АСИТ в зависимости от ее метода. Как было указано ранее, кровоток в подъязычных слюнных железах не определялся в группе пациентов с поллинозом, что, наиболее вероятно, следует объяснить отеком диффузно расположенной лимфоидной ткани в структуре желез на фоне хронического аллергического воспаления. При этом у всех детей группы сравнения, т.е. детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза, кровоток определялся при помощи каждого из используемых параметров: пиковая и систолическая скорость, индекс резистентности, систоло-диастолическое соотношение. При анализе показателей кровотока подъязычных желез после проведенного курса АСИТ внутри исследуемых групп и между ними, а также в сравнении с данными здоровых детей было выявлено, что для АСИТ, проводимой сублингвальным, парентеральным и комбинированным методами, характерно достоверное нарастание показателей в динамике, т.е. после курса АСИТ по сравнению с исходными, в то время как в группе детей, получавших АСИТ эндоназально, кровоток по-прежнему не определялся ни у одного из пациентов (таблица 15).

Таблица 15. Показатели кровотока в подъязычных слюнных железах в группах до и после АСИТ

Показатель		Здоровые дети, n=40	Дети с поллинозом							
			Парентеральная АСИТ		Сублингвальная АСИТ		Комбинированный метод АСИТ		Эндоназальная АСИТ	
			до	после	до	после	до	после	до	после
PSV, см/сек	справа	3,9 (0,0; 4,7)	0,0	1,5 (0,0; 5,2)*	0,0	4,9 (3,9; 5,9)*	0,0	4,5 (0,0; 6,0)*	0,0	0,0
	слева	3,9 (0,0; 4,7)	0,0	1,5 (0,0; 5,1)*	0,0	5,2 (4,1; 5,5)*	0,0	4,4 (0,0; 5,7)*	0,0	0,0
EDV, см/сек	справа	1,3 (0,0; 1,7)	0,0	0,5 (0,0; 1,9)*	0,0	1,8 (1,4; 2,1)*	0,0	1,7 (0,0; 2,1)*	0,0	0,0
	слева	1,3 (0,0; 1,7)	0,0	0,5 (0,0; 1,8)*	0,0	1,8 (1,5; 2,0)*	0,0	1,6 (0,0; 2,0)*	0,0	0,0
IR	справа	0,61 (0,0; 0,6)	0,0	0,3 (0,0; 0,6)*	0,0	0,6 (0,6; 0,7)*	0,0	0,6 (0,0; 0,07)*	0,0	0,0
	слева	0,6 (0,0; 0,6)	0,0	0,3 (0,0; 0,6)*	0,0	0,6 (0,6; 0,7)*	0,0	0,6 (0,0; 0,07)*	0,0	0,0
S/D	справа	2,5 (0,0; 2,8)	0,0	1,2 (0,0; 2,8)*	0,0	2,8 (2,7; 2,9)*	0,0	2,7 (0,0; 2,9)*	0,0	0,0
	слева	2,5 (0,0; 2,8)	0,0	1,3 (0,0; 2,7)*	0,0	2,8 (2,7; 2,9)	0,0	2,7 (0,0; 2,8)	0,0	0,0

PSV – пиковая систолическая скорость; EDV – конечная диастолическая скорость; IR – индекс резистентности; S/D - диастолическое соотношение. *$p<0,05$ при сравнении показателей внутри группы в динамике

При сравнительном анализе данных повторной допплерографии подъязычных слюнных желез между группами было выявлено, что, статистически значимо более высокие значения по всем исследуемым параметрам, а особенно пиковой систолической (PSV) и конечной диастолической скорости (EDV), отмечались у детей, получавших АСИТ сублингвальным методом, p=0,036. При этом интересно отметить, что в данной группе детей средние значения оказались значимо выше таковых в группе здоровых детей, p = 0,046 (рис. 11).

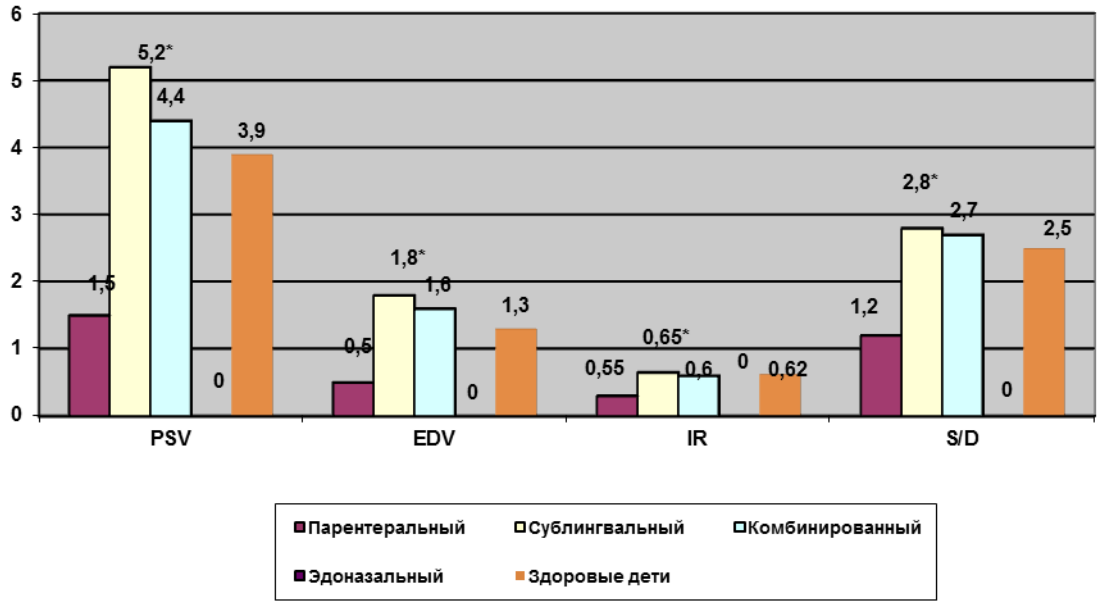


Рисунок 11. Показатели кровотока в подъязычных железах в сравниваемых группах после АСИТ

*p<0,05 при сравнении показателей повторной допплерографии между исследуемыми группами и с группой сравнения

Данные допплерографии в группе детей, получавших АСИТ комбинированным методом, сопоставимы с таковыми в группе здоровых детей и статистически значимо не отличаются. Существенно более низкие показатели (ниже, чем в группе здоровых детей) зафиксированы у детей, получавших лечение парентеральным методом. Нулевые показатели по-

прежнему были характерны для группы детей, получающих аллергены эндоназально.

Полученные нами данные показывают, что при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах АСИТ значения всех показателей кровотока на допплерографии статистически значимо изменяются в сторону его улучшения. По данным ряда исследований, наиболее эффективным методом АСИТ является сублингвальный (Торшхоева Р.М., 2009), что позволило выдвинуть предположение о том, что средние значения в данной группе пациентов значимо отличалась от средних значений в группах пациентов, получавших АСИТ другими методами, за счет меньшего количества случаев неэффективности АСИТ сублингвальным способом.

Результаты допплерографического исследования щитовидной железы во всех изучаемых группах продемонстрировали отсутствие динамики со стороны показателей кровотока на фоне проведенного лечения.

Резюме

Резюмируя изложенные данные, можно сделать следующие выводы:

● *после проведенной АСИТ у всех детей стал определяться кровоток в подъязычной железе, за исключением подгруппы пациентов, в которой методом введения аллергенов был выбран эндоназальный;*

● *кровоток в щитовидной железе не имел динамики на фоне проведенного лечения;*

● *сравнительный анализ различий в изучаемых подгруппах после АСИТ показал, что:*

- в околоушных железах достоверно более высокие значения PSV, EDV и IR отмечались среди детей, получивших АСИТ сублингвальным методом,

минимальные – в подгруппе детей, получивших АСИТ эндоназальным методом;

- в поднижнечелюстных железах максимальные значения PSV, EDV, IR и S/D (сравнимые со здоровыми) наблюдались в подгруппе детей, получивших АСИТ сублингвальным методом;

- в подъязычных железах оптимальные значения всех параметров также зарегистрированы в подгруппе детей, получавших АСИТ сублингвальным методом, минимальные – в подгруппе детей, получивших АСИТ эндоназальным методом;

- кровоток в щитовидной железе не имел межгрупповых различий;

● *сравнительный анализ результатов исследования до и после проведения АСИТ продемонстрировал следующие результаты:*

- у детей, которые были пролечены методом сублингвального введения аллергенов, отмечалось повышение PSV и EDV в околоушных железах, IR и S/D в поднижнечелюстных железах и всех параметров кровотока в подъязычных. При этом показатели кровотока в околоушных и поднижнечелюстных слюнных железах достигли значений детей группы сравнения, а в подъязычных – даже превысили их, что, по всей видимости, объясняется активацией местного иммунного ответа;

- в подгруппе детей, получивших АСИТ парентеральным методом, произошло значимое повышение таких параметров, как PSV, EDV, IR и S/D в околоушных железах и всех параметров в подъязычных железах, в то время как в поднижнечелюстных динамики не отмечено. Часть показателей достигла значений детей группы сравнения, что объясняется системной реакцией лимфоидной ткани, расположенной в структуре слюнных желез;

- у пациентов, пролеченных эндоназальным методом введения аллергенов, динамики показателей кровотока в поднижнечелюстных и подъязычных железах не выявлено, а параметры кровотока околоушных желез даже снизились, что вероятно обусловлено прохождением препаратов аллергена через носовые ходы сразу в носоглотку, минуя дно

полости рта, что не вызывало реакции регионарной лимфоидной ткани и, как следствие, не приводило к терапевтическому эффекту от проводимой терапии.

- в подгруппе с применением комбинированного метода отмечалась положительная динамика в параметрах кровотока в поднижнечелюстных железах – повышение IR и S/D, в подъязычных – повышение всех показателей, при этом динамики кровотока в околоушных железах не наблюдалось. Отдельные параметры достигли значений детей группы сравнения.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным и оптимальным методом проведения АСИТ является сублингвальный, менее эффективны парентеральный и комбинированный, практически неэффективен, с точки зрения допплерографических показателей, – эндоназальный.

***Таким образом,** установлено, что наибольший эффект в изменении параметров достигнут при проведении АСИТ сублингвальным методом, менее значимый при проведении АСИТ парентеральным и комбинированным методами. Практически отсутствовали изменения с точки зрения допплерографических показателей при эндоназальной АСИТ. Результаты допплерографического исследования щитовидной железы во всех изучаемых группах продемонстрировали отсутствие динамики на фоне проведенного лечения, что может быть дополнительным подтверждением его безопасности.*

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВОТОКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КАК ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ

Эффективность от проводимой АСИТ пыльцевыми аллергенами оценивали в сезон цветения причинно-значимых растений. Положительный эффект АСИТ среди детей II группы 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 отмечен о (таблица № 16). Стоит отметить, что эффективность проводимой терапии была максимальной у пациентов, получавших АСИТ сублингвальным методом (II группа): эффективность была выше, особенно с отличным результатом, практически у 1/5 (17,5%) больных, у которых в дальнейшем в сезон цветения не отмечалось обострения поллиноза и отсутствовала необходимость в применении медикаментозной терапии.

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

Наихудший результат по эффективности проводимой АСИТ был получен у пациентов, получавших АСИТ эндоназальным методом (IV группа). Терапия оказалась эффективной у 22 (55,0%) больных, у 18 (45,0%) результат был неудовлетворительный, т.е. отсутствовали положительные сдвиги в клиническом течении поллиноза.

Таблица 16. 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

* $p < 0,05$

Таким образом, в настоящем исследовании было показано, что наиболее эффективным методом АСИТ является сублингвальный, что позволило выдвинуть предположение о том, что средние значения в данной группе пациентов значимо отличалась 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 допплерографии подъязычных слюнных желез, далее приведен сравнительный анализ показателей допплерографии подъязычных СЖ в зависимости от эффективности АСИТ, проведенной 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 значимо 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 допплерографии 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 допплерографии подъязычных желез в группе детей, получавших АСИТ комбинированным способом с положительным эффектом в динамике, также отмечалось статистически значимо 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.

Показатели детей, получивших АСИТ парентеральным и комбинированным методом без положительного эффекта, были ниже таковых в группе сравнения, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Сравнительный анализ допплерографических 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 допплерографии 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 угол-независимым показателем гемодинамики и может быть использован в качестве предиктивного метода оценки эффективности АСИТ при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах, продемонстрировавших наиболее значимые приросты показателей кровотока после курса АСИТ, именно его и выбрали в качестве маркера эффективности.

Выявлено, что при значении IR≥0,6 в подъязычных железах вне зависимости от метода проведения АСИТ (за исключением эндоназального) эффективность терапии (от отличной до удовлетворительной) составила

93,0%, что позволяет использовать данный показатель как предиктивный маркер эффективности АСИТ. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17.

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, %
≥ 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 (93,0%) будущей эффективности АСИТ.*

Клинические примеры использования допплерографии слюнных желез в оценке будущей эффективности АСИТ

Клинический пример 1

Маша Н., 15 лет.

Из анамнеза: имеет сенсибилизацию к пыльце березы, лещины, ежи сборной, полыни, овсяницы. АСИТ проводилась сублингвальным методом введения аллергенов с учетом выявленной чувствительности.

Показатели кровотока в СЖ до проведения АСИТ и после терапии представлены в таблицах 18 и 19 соответственно.

При сублингвальном способе введения аллергенов после проведенного лечения была зарегистрирована активация кровотока при ЦДК и ЭД во всех трех парах больших слюнных желез, стабилизация показателей ИР паренхиматозных сосудов, **IR=0,61-0,65**, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Пример ультразвукового исследования правой подъязычной железы, у пациента, получавшего АСИТ сублингвальным методом, представлен на рисунке 11.

По итогам динамического наблюдения и оценки эффективности проведенного курса АСИТ по модифицированной схеме А.Д. Адо результат терапии был расценен как хороший (3 балла), у девочки в сезон поллинации отмечались незначительные проявления поллиноза, легко купировавшиеся назначением симптоматической терапии. Прогноз, сделанный с использованием рассчитанного показателя индекса резистентности (IR), полностью подтвердился.

Таблица 18.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ до проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	да	4,81	2,31	0,52	2,08
	поднижнечелюстная	да	4,81	1,93	0,6	2,5
	подъязычная	Нет	- -	- -	- -	- -
слева	околоушная	да	4,81	2,31	0,52	2,08
	поднижнечелюстная	да	7,41	2,4	0,68	3,09
	подъязычная	Нет	- -	- -	- -	- -

Таблица 19.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ после проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	да	6,74	2,5	**0,63**	2,7
	поднижнечелюстная	да	4,62	1,73	**0,63**	2,67
	подъязычная	да	5,39	1,91	**0,65**	2,82
слева	околоушная	да	7,89	3,08	**0,61**	2,56
	поднижнечелюстная	да	5,44	1,88	**0,65**	2,89
	подъязычная	да	5,39	1,91	**0,65**	2,82

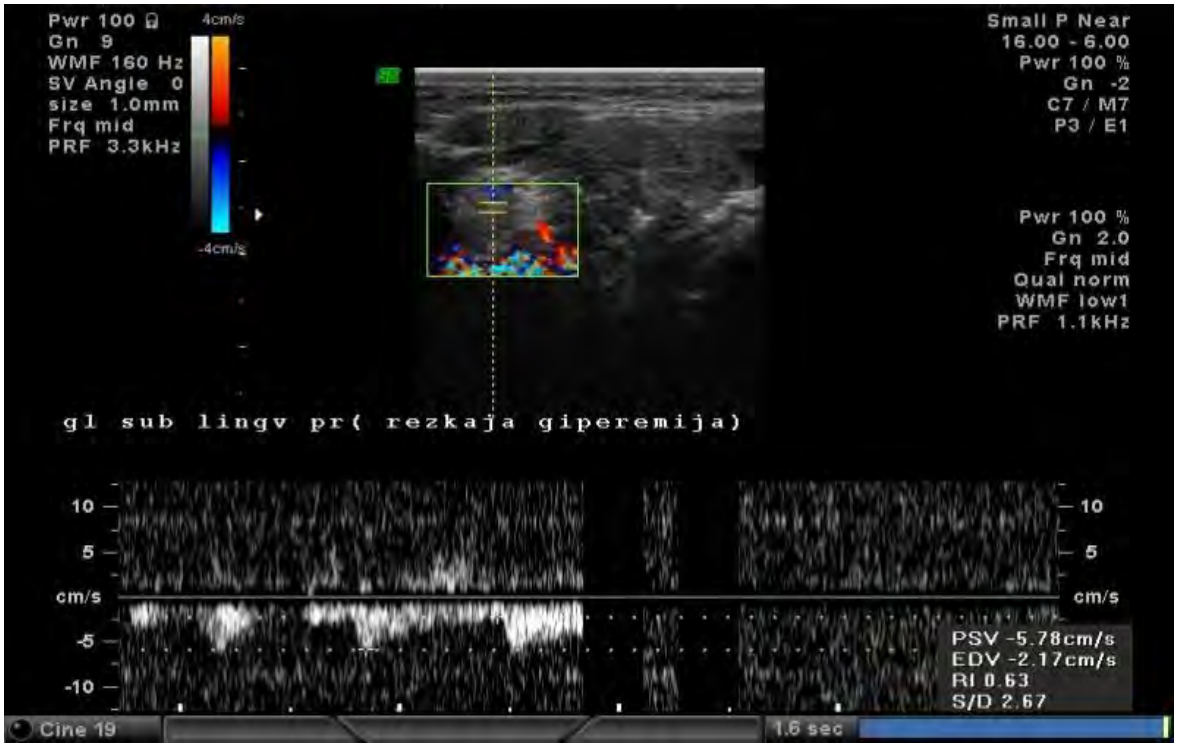


Рисунок 11. Допплерографическая оценка кровотока в железе после сублингвальной АСИТ (резкая гиперемия, наилучший результат)

Клинический пример 2

Дима Г., 13 лет.

Из анамнеза: имеет сенсибилизацию к пыльце березы, дуба, лещины. АСИТ проводилась парентеральным методом введения аллергенов, с учетом выявленной чувствительности.

Показатели кровотока в СЖ до проведения АСИТ и после терапии представлены в таблицах 20 и 21 соответственно. Пример ультразвукового исследования правой подъязычной железы, у пациента, получавшего АСИТ парентеральным методом, представлен на рисунке 12.

При парентеральном способе введения аллергенов не была зарегистрирована активация кровотока и значения индекса резистентности (IR) не стабилизировались и составили 0,57-0,71, все это свидетельствует о неэффективности проводимой терапии. В подъязычной слюнной железе индекс резистентности (IR) оказался менее 0,6.

По итогам динамического наблюдения и оценки эффективности проведенного курса АСИТ по модифицированной схеме А.Д. Адо результат терапии был расценен как неудовлетворительный (1 балл), у мальчика в сезон поллинации сохранялись проявления поллиноза, потребовалось назначение дополнительной терапии. Индекс резистентности (IR) < 0,6 отмеченный при проведении ультразвукового допплерографического исследования, указал на отрицательный прогноз – отсутствие эффективности проведенной терапии, подтвержденный дальнейшим течением болезни в следующий сезон цветения растений.

Таблица 20.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ до проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	да	4,43	1,93	0,56	2,3
	поднижнечелюстная	да	3,66	1,83	0,5	2,0
	подъязычная	Нет	- - -	- - -	- - -	- - -
слева	околоушная	да	4,43	1,93	0,56	2,3
	поднижнечелюстная	да	3,66	1,83	0,5	2,0
	подъязычная	Нет	- - -	- - -	- - -	- - -

Таблица 21.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ после проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	Нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -
	поднижнечелюстная	да	6,21	2,31	**0,63**	2,7
	подъязычная	Нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -
слева	околоушная	да	5,05	1,48	**0,71**	3,4
	поднижнечелюстная	да	4,19	1,8	**0,57**	2,33
	подъязычная	Нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -



Рисунок 12. Допплерографическая оценка кровотока в железе после парентеральной АСИТ (кровоток не регистрируется).

Клинический пример 3

Саша Я., 10 лет.

Из анамнеза: имеет сенсибилизацию к пыльце березы, дуба, лещины. АСИТ проводилась эндоназальным методом введения аллергенов, с учетом выявленной чувствительности.

Показатели кровотока в СЖ до проведения АСИТ и после терапии представлены в таблицах 22 и 23 соответственно.

При эндоназальном способе введения аллергенов активации кровотока при ЦДК и ЭД не было зарегистрировано, индексы резистентности не нормализовались, IR=0,58-0,59, что свидетельствует о полной неэффективности проводимой терапии.

По итогам динамического наблюдения и оценки эффективности проведенного курса АСИТ по модифицированной схеме А.Д. Адо терапия была расценена как неэффективная. Улучшения состояния не отмечено. В сезон цветения назначалась объемная терапия поллиноза. Индекс резистентности (IR) < 0,6 отмеченный при проведении ультразвукового допплерографического исследования, указал на отрицательный прогноз – отсутствие эффективности проведенной терапии, подтвержденный дальнейшим течением болезни в следующий сезон цветения растений.

Таблица 22.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ до проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	нет	- - -	- - -	- - -	- - -
	поднижнечелюстная	да	6,36	3,03	0,52	2,1
	подъязычная	нет	- - -	- - -	- - -	- - -
слева	околоушная	нет	- - -	- - -	- - -	- - -
	поднижнечелюстная	да	7,36	3,76	0,49	1,96
	подъязычная	нет	- - -	- - -	- - -	- - -

Таблица 23.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ после проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -
	поднижнечелюстная	да	6,21	2,6	**0,58**	2,39
	подъязычная	нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -
слева	околоушная	нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -
	поднижнечелюстная	да	4,19	1,73	**0,59**	2,42
	подъязычная	нет	- - -	- - -	**- - -**	- - -

Клинический пример 4

Оля Л., 14 лет.

Из анамнеза: имеет сенсибилизацию к пыльце березы, лещины, ежи сборной, райграса, полыни.

АСИТ проводилась комбинированным способом введения аллергенов (парентерально + сублингвально), с учетом выявленной чувствительности. Показатели кровотока в СЖ до проведения АСИТ и после терапии представлены в таблицах 24 и 25 соответственно.

При комбинированном способе введения аллергенов была зарегистрирована активация кровотока при ЦДК и ЭД во всех трех парах больших слюнных желез и стабилизация показателей ИР паренхиматозных сосудов, **IR=0,63-0,68,** что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

По итогам динамического наблюдения и оценки эффективности проведенного курса АСИТ по модифицированной схеме А.Д. Адо терапия была расценена как неэффективная.

Таблица 24.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ до проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	да	9,24	1,93	0,79	4,79
	поднижнечелюстная	да	7,59	2,32	0,69	3,27
	подъязычная	Нет	- -	- -	- -	- -
слева	околоушная	да	6,32	1,9	0,7	3,33
	поднижнечелюстная	да	5,9	2,74	0,54	2,15
	подъязычная	Нет	- -	- -	- -	- -

Таблица 25.

Показатели паренхиматозного кровотока СЖ после проведения АСИТ

		ЦДК	PSV	EDV	IR	S/D
справа	околоушная	да	9,55	3,53	**0,63**	2,71
	поднижнечелюстная	Да	5,23	1,88	**0,64**	2,78
	подъязычная	да	7,74	2,56	**0,67**	3,02
слева	околоушная	да	8,52	2,91	**0,66**	2,93
	поднижнечелюстная	да	6,23	2,01	**0,68**	3,01
	подъязычная	да	9,56	3,56	**0,63**	2,69

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аллергические болезни - распространенные заболевания у детей. Среди них максимальную распространенность имеет пыльцевая аллергия – поллиноз. Причиной развития поллиноза могут быть аллергены трех основных групп растений. Это деревья и кустарники, злаковые травы, сорные травы. В работах последних лет отмечается, что аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) - единственный известный метод лечения, который способен видоизменить естественное течение аллергического заболевания. При проведении АСИТ клинический эффект проявляется в виде достижения длительной ремиссии, в предупреждении прогрессирования заболевания и расширения спектра причинно-значимых аллергенов, в уменьшении дозировок препаратов, используемых для базисной терапии и, тем самым, уменьшении стоимости дальнейшего лечения [87].

Однако, в настоящее время активно обсуждается проведение АСИТ неинвазивными методами, такими как: сублингвальный, 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 [180].

Но, несмотря на достижения современной фармакологии и в производстве лекарственных средств, клиническая эффективность АСИТ, по данным разных авторов, достигается у 70-90% больных и зависит от ряда причин: типа вводимых аллергенов и их суммарной дозы, тяжести течения поллиноза, соблюдения элиминационного режима и др. (Ярилин А.А., 1999; Bousquet J. et al, 1999). При этом эффективность проводимой терапии оценить с высокой достоверностью заранее не представляется возможным, и основным методом оценки эффективности АСИТ является определение post factum степени тяжести и частоты появления клинических реакций на причинно-значимый аллерген/ы, а также необходимости в использовании

симптоматической терапии для купирования симптомов и базисной терапии (Адо А.Д., 1960).

В связи с этим актуальным является разработка доступных предиктивных критериев эффективности метода.

Особенность анатомии слюнных желез, их поверхностное расположение и особенность дна полости рта, как активной всасывающей мембраны, широко применимо в клинической практике при изучении фармакодинамики лекарственных средств. При этом следует отметить, что при допплерографии степень васкуляризации больших слюнных желез всегда коррелирует с их состоянием, отражая наличие и характер патологического процесса [11,33,89,97,108,151]. Поэтому слюнные железы (СЖ) являются органом, к которому в настоящее время все больше привлекается внимание исследователей и врачей различных специальностей.

Исследование слюнных желез (в частности ультразвуковое) имеет ряд преимуществ по сравнению с другими рутинными методами лабораторной диагностики, особенно инвазивных, учитывая распространенность инфекционных заболеваний. Это, прежде всего, простота и доступность использования ультразвука у ребенка любого возраста без каких-либо негативных последствий – неинвазивность и безболезненность, отсутствие риска инфицирования, возможность многократного проведения исследования.

Возрастающий интерес исследователей к данной проблеме, бурное развитие ультразвуковых технологий, безопасность исследования для пациента, возможность проведения динамических наблюдений, высокая информативность – все это привело к тому, что основное место в исследовании сосудистой системы паренхиматозных органов занимают ультразвуковые методики. В связи с чем автором было выдвинуто предположение о возможности использования ультразвукового исследования больших слюнных желез для оценки эффективности АСИТ.

Прежде, чем переходить к обсуждению результатов, необходимо подчеркнуть, что настоящее исследование - единственное в своем роде. Исследование ультразвуковых показателей кровотока больших слюнных желез для оценки эффективности АСИТ ранее не проводилось. В настоящий момент существует ряд неспецифических факторов, неблагоприятно влияющих на исход АСИТ. Так, по данным исследований Li Q. и соавт (2014) неблагоприятными предиктивными факторами в отношении эффективности АСИТ являются курение, отягощенная наследственность по аллергическим болезням, высокий уровень общего IgE, а также высокие значения отношения sIgE/tIgE, однако ни один из этих факторов не позволяет с определенной точностью определить будущий эффект от АСИТ. В настоящий момент активно изучаются возможности компонент-разделенной аллергодиагностики как способа прогнозирования эффективности АСИТ. Так, установлено, что при выявлении у пациента сенсибилизации к главному аллергену пыльцы березы Bet v1 в 84% случаев ожидается хороший терапевтический эффект АСИТ, в то время как выявление у пациента с сенсибилизацией к березе значимых уровней специфических IgE к минорным аллергенам (Bet v2, Bet v4, Bet v6) сочетается с низким эффектом от проводимой АСИТ у детей (Сновская М.А., 2015). Однако, следует отметить, что этот инвазивный и дорогостоящий способ, несмотря на высокий уровень доказательности, применим только тогда, когда имеется возможность определения мажорных и минорных аллергенов. По данным других исследований, проведённых Calliot N. и соав. (2016), установлено, что высокий уровень фетуина-А периферической крови является благоприятным прогностическим маркером эффективности проводимой АСИТ.

В отличие от указанных возможных способов прогнозирования эффективности АСИТ, ультразвуковое исследование является доступным, воспроизводимым и неинвазивным методом, а также, что является немаловажным – унифицированным методом, позволяющим оценить

будущий эффект от проведенной АСИТ вне зависимости от вида вводимых аллергенов.

Основная группа обследованных детей с аллергическими заболеваниями, получавшая АСИТ, состояла из 160 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет. Основная группа была разделена на четыре равные подгруппы в зависимости от метода проведения АСИТ: парентеральный (ПЕ), сублингвальный (СЛ), комбинированный (КМБ) и эндоназальный (ЭН). Группу сравнения составили 40 детей соответствующего пола и возраста, не имеющих аллергических заболеваний.

Среди наблюдавшихся больных преобладали мальчики - 108 (67,5%), девочек было - 52 (32,5%). Средний возраст детей составил 11,9 (±3,3) лет. У большинства больных (142 пациента - 88,7%) длительность заболевания составляла более 3 лет.

Из 160 детей основной группы с диагнозом РКС было 33%, сезонной БА - 10%, РКС + БА - 57%

В среднем продолжительность заболевания составила семь лет два месяца. При этом проявление в виде пищевой аллергии отмечалось у 79 % пациентов. Наследственность по аллергическим заболеваниям (наличие таких болезней как бронхиальная астма, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз у родственников) была отягощена у большинства пациентов - у 124 (77,5%) больных, из них по материнской линии – у 36 % больных, по отцовской линии – у 26 %, по линии обоих родителей – у 6 % детей. У 57 % больных была выявлена поливалентная сенсибилизация. Моновалентная сенсибилизация выявлена у 43 % 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.

Под наблюдением аллерголога и/или пульмонолога (до поступления в клинику) состояли подавляющее большинство - 138 (86,2%) больных, 22 (13,8%) ребенка ранее специалистами данного профиля не наблюдались. Были обследованы дети с такой распространенной аллергической болезнью как поллиноз, протекающий изолированно или в сочетании с другими аллергическими болезнями.

У всех обследуемых детей с клиническими проявлениями поллиноза IgE-опосредуемый механизм аллергических реакций, составляющий патогенетическую основу болезни, был подтвержден выявлением сенсибилизации организма к экзогенным аллергенам, в том числе одновременно к разным группам. Сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев и злаковых была выявлена у всех больных. Достоверно чаще выявлялась сенсибилизация к пыльце деревьев высокой (на 3+ по данным кожных проб) и очень высокой (4+) степени. Также выявлено, что у 43 (26,8%) пациентов была сенсибилизация к бытовым аллергенам, у 37 (23,1%) больных - к эпидермальным аллергенам. Средний уровень общего IgE составлял 876 ± 103 МЕ/мл.

До начала терапии нами было проведено сравнение параметров кровотока пациентов из разных групп (метод Chi-Square). При более детальном попарном анализе удалось установить, различиями между какими группами обусловлены полученные результаты (тест Mann-Whitney).

При сравнении кровотока в подгруппе детей, получавших лечение методом парентерального введения аллергенов, с группой здоровых детей было установлено, что последние имели достоверно более высокие значения кровотока по обеим околоушным железам по всем параметрам.

Сравнение показателей кровотока в правой и левой подъязычных железах у детей, получавших АСИТ методом парентерального введения, со здоровыми детьми показало, что также имелись статистически значимо более

высокие значения по всем параметрам. Показатели гемодинамики поднижнечелюстных желез достоверно не отличались от таковых у здоровых детей.

Так, у здоровых детей установлены более высокие цифры PSV, EDV, IR и S/D в поднижнечелюстных железах ($p<0,05$).

Сравнение показателей кровотока в подъязычных железах у детей, получавших АСИТ методом сублингвального введения, со здоровыми детьми показало, что также установлены более высокие цифры PSV, EDV, IR и S/D в обеих подъязычных железах у здоровых детей ($p<0,05$).

Выявлены статистически значимые различия показателей кровотока между подгруппой больных, лечившихся комбинированным методом, и здоровыми детьми. Так, у здоровых детей наблюдались более высокие значения пиковой систолической скорости в околоушных железах,

Еще более выраженные различия получены по показателям кровотока в поднижнечелюстных железах. Установлено, что здоровые дети отличались более высокими цифрами PSV справа и слева ($p<0,05$), IR справа и слева ($p<0,05$) и S/D справа и слева ($p<0,05$).

Статистически значимые различия данной подгруппы больных со здоровыми детьми по всем параметрам кровотока определялись также в подъязычных железах ($p<0,05$)

Нами было проведено сравнение параметров кровотока детей до начала лечения эндоназальным методом введения аллергенов с параметрами детей группы сравнения. Установлено, что пациенты изучаемой подгруппы имели значительно более низкие значения показателей IR в подъязычных железах.

Аналогичные результаты наблюдались в поднижнечелюстных и околоушных железах.

Далее нами проведена оценка гемодинамики больших слюнных желез после основного курса АСИТ.

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия по всем параметрам кровотока между группами. Более подробное изучение

продемонстрировало тот факт, что по критериям пиковой систолической и конечной диастолической скорости наиболее высокие результаты получены с помощью сублингвального метода АСИТ.

По показателю индекса резистентности подгруппа сублингвального метода также выделилась отдельно, высокие значения имела и подгруппа комбинированного введения.

По значениям систоло-диастолического соотношения группы распределились более равномерно, при этом самые низкие значения были получены в подгруппе эндоназального метода.

Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группами по всем критериям кровотока. Было установлено, что наиболее высокие цифры пиковой систолической и конечной диастолической скорости отмечались в подгруппе сублингвального введения, наиболее низкие – в подгруппе комбинированного метода.

Детальный анализ распределения средних значений IR и S/D показал, что все же 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 совершенно определенные результаты – после лечения самые лучшие данные имели дети, получившие АСИТ сублингвальным методом.

Сравнение показало, что по всем параметрам кровотока определялись статистически значимые различия. Они были обусловлены самыми низкими значениями по всем показателям в подгруппе эндоназального введения, самыми высокими – в подгруппе сублингвального введения. По некоторым критериям подгруппа комбинированного метода введения была сравнима с сублингвальным.

По показателям «индекс резистентности» и «систоло-диастолическое соотношение» все значения распределились на четыре гомогенных группы,

из которых максимальные цифры имели пациенты из подгруппы сублингвального введения аллергенов, минимальные – из подгруппы эндоназального введения.

Сравнительный анализ параметров кровотока в щитовидной железе показал отсутствие статистически значимых различий после проведенного лечения по всем критериям ($p>0,05$).

● после проведенной АСИТ стал определяться кровоток в подъязычной железе, за исключением подгруппы пациентов, в которой методом введения аллергенов был выбран эндоназальный, что обусловлено попаданием препарата практически сразу в глотку, минуя дно полости рта, как активную всасывающую мембрану;

● кровоток в щитовидной железе не имел динамики на фоне проведенного лечения, несмотря на эмбриогенез и общую гистологическую закладку слюнных желез и щитовидной железы;

● по сравнению со здоровыми детьми пациенты, имеющие аллергические заболевания, до начала АСИТ имели статистически значимо более низкие показатели кровотока во всех больших слюнных железах, что объясняется отеком диффузно расположенной лимфоидной ткани в структуре желез на фоне хронического аллергического воспаления.

● у детей основной группы кровоток в щитовидной железе был практически сопоставим с показателями интрапаренхиматозной гемодинамики в околоушных и поднижнечелюстных железах и выше, чем в подъязычных всем критериям.

● сравнительный анализ результатов исследования до и после проведения АСИТ продемонстрировал следующие результаты:

- у детей, которые были пролечены методом сублингвального введения аллергенов, отмечалось повышение PSV и EDV в околоушных железах, IR и S/D в поднижнечелюстных железах и всех параметров кровотока в подъязычных. При этом показатели кровотока в околоушных и поднижнечелюстных слюнных железах достигли значений здоровых детей, а

в подъязычных – даже превысили их. На фоне проводимой АСИТ, патогенетически обусловленной, через дно полости рта, как активной всасывающей мембраны, обеспечивается легкая всасываемость аллергенов со слизистой оболочки и быстрое проникновениее в регионарную лимфатическую систему респираторного тракта, что объясняет высокий терапевтический эффект;

- в подгруппе детей, получивших АСИТ парентеральным методом, произошло статистически значимое повышение таких параметров, как PSV, EDV, IR и S/D в околоушных железах и всех параметров в подъязычных железах, в то время как в поднижнечелюстных динамики не отмечено. Часть показателей достигла значений здоровых детей, что объясняется системной реакцией лимфоидной ткани, расположенной в структуре слюнных желез;

- у пациентов, пролеченных эндоназальным методом введения аллергенов, динамики показателей кровотока в поднижнечелюстных и подъязычных железах не выявлено, а параметры кровотока околоушных желез даже снизились, что вероятно обусловлено прохождением препаратов аллергена через носовые ходы сразу в носоглотку, минуя дно полости рта и не вызывая реакции регионарной лимфоидной ткани и, как следствие, отсутствие терапевтического и клинического эффекта от проводимой терапии;

- в подгруппе с применением комбинированного метода отмечалась положительная динамика в параметрах кровотока в поднижнечелюстных железах – повышение IR и S/D, в подъязычных – повышение всех показателей, при этом динамики кровотока в околоушных железах не наблюдалось. Отдельные параметры достигли значений здоровых детей;

Таким образом, при помощи ультразвукового исследования больших слюнных желез была выявлена активация тканевого кровотока, нормализация показателей паренхиматозной гемодинамики и периферического сопротивления сосудов у детей с поллинозом, получавших АСИТ сублингвальным способом введения аллергенов, что позволяет

объяснить достигнутый положительный эффект АСИТ (34 (85%) пациентов). Клиническая эффективность сублингвальной АСИТ была значительно выше и подтверждалась тем, что у 17,5% пациентов в сезон цветения не отмечалось обострения заболевания, и отсутствовала необходимость в приеме медикаментозной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Впервые дана оценка состояния больших слюнных желез у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза методами цветовой и энергетической допплерографии, оценка паренхиматозного кровотока методом триплексного допплеровского 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 ≥0,6 через месяц после курса АСИТ ($p<0,05$; OR = 252,4; RR = 18,6).
5. Проведение аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом не влияет на показатели паренхиматозной гемодинамики щитовидной железы.

Практические рекомендации

1. Ультразвуковое исследование и допплерография 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 допплеровском исследовании, является быстрым, неинвазивным и достоверным предиктивным критерием будущей эффективности проводимой терапии.
3. Проведение ультразвукового допплеровского исследования кровотока щитовидной железы у детей на фоне проведения АСИТ нецелесообразно, так как доказано отсутствие влияния на нее проводимой терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Алгоритм проведения исследования больших слюнных желез и щитовидной железы у детей

Ультразвуковое исследование проводится линейным мультичастотным датчиком с частотой сканирования 10-16 МГц путем полипозиционного сканирования слюнных желез в В-режиме, с применением цветового допплеровского картирования (ЦДК), с помощью которого оценивается наличие или отсутствие кровотока в исследуемом органе и импульсной допплерометрии, 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, строму, проток железы, наличие лимфатических узлов в структуре железы. Исследование с применением ЦДК и импульсной допплерометрии 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 ульразвуковое 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) допплеровском 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 допплерография с оценкой гемодинамики и определением индекса резистентности интрапаренхиматозных сосудов (см. рисунок 4).

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 26.

Таблица 26. 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)		Систоло-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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асиялов Г.А. Заболевания слюнных желез при поражении щитовидной железы: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.21, 14.00.03 / Асиялов Гасан Абудалович. - Москва, 2009. - 25 С.
2. Атабекова А.А., Васильченко С.А., Бурков С.Г. Комплексная ультразвуковая и цитологическая оценка пролиферативных процессов в щитовидной железе. // SonoAce International. - 1999. - Вып. 4. - С. 60-65.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. - М.: Медицина, 2003. - С.320.
4. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии бронхиальной астмы у детей. // Педиатрия. - 1995.- №5.- С.73-74.
5. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Ковальчук Л.В. и др. Интерлейкин 1 и 2 в патогенезе бронхиальной астмы у детей. // Иммунология. – 1994. - №1. - С.33-36.
6. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология. // Рос. педиатр. журнал. - 2002. - № 5. - С. 4-8.
7. Балаболкин И.И., Геворкян А.К., Ботвиньева В.В. Эффективность сублингвальной специфической иммунотерапии при атопической бронхиальной астме. // Педиатрия. - 1999. - № 6. - С.65-68.
8. Батухтина Н.П. Соединительнотканный остов поднижнечелюстной слюнной железы человека в пре- и постнатальном онтогенезе: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.02 / Батухтина Наталья Петровна. - Красноярск, 1997. -18 С.
9. Бережанская С.Б., Малиненко З.И., Черных А.Г. Возможности ультразвуковой диагностики патологии щитовидной железы у детей раннего возраста. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2006. - Вып. 60. - № 6. - С. 106.

10. Богорад А.Е. Атопическая бронхиальная астма у детей как генетически детерминированное заболевание. // В кн.: Бронхиальная астма у детей. под ред. С.Ю. Каганова. - М.: Медицина, 1999. - С.39-52.
11. Болотин М.В. Опухоли слюнных желез у детей (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14 / Болотин Михаил Викторович. - М., 2008. - 25 с.
12. Ботвиньева В.В., Филянская Е.Г., Рылеева И.В. Участие клеточных механизмов и цитокинов в течении бронхиальной астмы у детей. // Проблемы раннего выявления, профилактики и терапии атопических заболеваний у детей: тез. 1-го Всероссийского конгресса по детской аллергологии. - Москва. - 2001. - С.22.
13. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. / Л.И. Браверман. - М., Медицина, 2000. - С 50-113.
14. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. // Научно-практическая программа. - Москва, 2004. - С.46.
15. Бруслик С.В. Дигитальная субтракционная сиалография и магнитно-резонансная томография в диагностике объемных и воспалительных поражений слюнных желез: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.19. / Бруслик Сергей Владимирович. - Москва,1999. -22 С.
16. Васильев А.Ю. Лучевая диагностика в стоматологии. / А.Ю. Васильев, Ю.И. Воробьев, В.П. Трутень. - М.: Медика, 2007. - С.11 - 87, 423-443.
17. Веснин А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей. // Практическая онкология. - 2004. - Т. 5, № 4. - С. 15-38.
18. Викторов Н.В., Викторова Т.Ю. Основные принципы метода ультразвуковой диагностики и физические характеристики. // Ультразвук и медицина. - М.: Медицина, 2003. - С. 82-97.
19. Гачечиладзе Ц.В., Рухадзе Р.Г. Количественная оценка возрастных изменений щитовидной железы человека. // Медицинские новости Грузии. - 1999. - № 22. - С. 9-11.

20. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Аллергия у детей. Основы лечения и профилактики: образовательная программа. - Москва. - 2002. - С.120.
21. Гервазиева В.Б., Петрова Т.И. Экология и аллергические заболевания у детей. // Аллергология и иммунология. - 2000. - № 1. - С.101-108.
22. Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. Специфическая иммунотерапия атопических заболеваний. // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10. - № 16. - С.721-724.
23. Громов И.А. Клинико-иммунологическое значение определения экспрессии мембранных рецепторов лимфоцитов крови у детей с атопической бронхиальной астмой при проведении аллергенспецифической иммунотерапии: дисс. … канд. мед. наук: 14.00.09, 14.00.36 / Громов Иван Александрович - М., 2007. - 112с.
24. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. / И.С. Гущин. - М.: Фармус Принт, 1998. - С.322.
25. Дворяковский И.В. Ультразвуковая диагностика в детской хирургии // И.В. Дворяковский, О.А. Беляева.- М.: Профит, 1997.- С.155-166.
26. Дедов И.И Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы: руководство для врачей. / И.И Дедов, Е.А. Трошина, Г.Ф. Александрова. - М., 1999. - 35 С.
27. Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. - М.: Универсум Паблишинг, 2006. - С. 144-208.
28. Дедов И.И. Эндокринология. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. - М.: Медицина, 2000. - С.170-209
29. Денисов А.Б. Слюна и слюнные железы. / А.Б. Денисов. - М.: Издательство РАМН, 2006. - 372с.
30. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. 5-е изд., перераб. и доп. / А.Б. Денисов. - М.: Издательство РАМН, 2003. - 136 С.
31. Денисова Л.Б., Воронцова С.В., Яурова Н.В. Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии. // Вестн. рентгенол. и радиол. - 2006. - №1. - С.29-43.

32. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В., Белова О.И., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А., Захаров П.П., Котов В.С., Богорад А.Е., Сорокина Е.В., Соколова Л.В., Розинова Н.Н. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С.14-18.
33. Дьякова С.В., Л.С. Куликов, П.Е. Ерадзе. Плеоморфные аденомы слюнных желёз у детей: клиника, диагностика, методы хирургического лечения. // II Всеросс. научн - практич. конф. «Врождённая и наследственная патология головы лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения», 19–21 апреля 2006 г.: сб. матер. - М., 2006. - С. 198-202.
34. Емельянов А.В. Специфическая иммунотерапия. // Общая аллергология. Под ред. Г.Б. Федосеева. С.- Пб.: Нормед-Издат. - 2001. - С. 628-693.
35. Емельянов С.И., Хатьков И.Е., Кумахов Р.Б. Малоинвазивные технологии в лечении узловых новообразований щитовидной железы. // Эндоскопическая хирургия. - 2002. - № 4. - С. 42-45.
36. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина. - 1996. - С.240.
37. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей. // Педиатрия. - 2001. - №1. - С.13-19.
38. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Малиновская В.В. Особенности системы интерферона у детей с бронхиальной астмой. Проблемы раннего выявления, профилактики и терапии атопических заболеваний у детей. Материалы I Всероссийского конгресса по детской аллергологии. – М., 2001, с. 81-82.
39. Интерлейкин-5 и Бронхиальная астма. / Л.М. Огородова [и др.]. - Томск, 2006. - С. 23.
40. Касаткина, Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. и др. Ультразвуковая диагностика аутоиммунного тиреоидита у детей. // Ультразвуковая

диагностика. -1997. - №4. - Вып. 20. - С. 19.

41. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. и др. Комплексная ультразвуковая оценка эндемического зоба у детей мегаполиса с легкой йодной недостаточностью. // Ультразвуковая диагностика. - 1997. - № 4. - С. 20.
42. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И., Рюмин Г.А. Способ диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // Патент РФ № 2104531 от 10.02.1998 г.
43. Квашук В.В. Атлас клинической анатомии головы и шеи: Учебн. пособ. для студентов. / В.В. Квашук - М.: Феникс, 2002.- С.70-84.
44. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 типа в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. // Иммунология. - 2002. - №2. - С.77-79.
45. Килокасидис И.В. Магнитно – резонансная томография при узловых образованиях щитовидной железы: автореф. дис. … канд. мед. наук.: 14.00.19 / Килокасидис Иоаннис Василиу. - Москва, 1999. -16 С.
46. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: В 2-х т. / Ю.А. Брюховецкий [и др.]. - М.: Видар, 1996.- Т.1.- С.140-186.
47. Крайнева С.И., Кандрор В.И. Взаимодействие антител из сывороток больных аутоиммунными тиреопатиями с изолированными клетками диффузного токсического и узлового эутироидного зоба. // Проблемы эндокринологии. - 1993. - № 6. - С.46-49.
48. Кубарко А.И. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты. / Кубарко А.И., Yamashita S. - Минск - Нагасаки, 1998. - 368 С.
49. Куликова В.В. Дисфункция щитовидной железы у пожилых. / В.В. Куликова. - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2007 . - 108 С.
50. Литвин В.О. Дигитальная сиалография в диагностике слюннокаменной болезни: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.14, 14.01.13 / Литвин Владимир Олегович – Москва, 2010. - 24 С.
51. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей. / Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. - Томск: STT, 2004. - С. 9-36, 213-216,

294-312.

52. Лугинов Н.В. Компьютерная томография слюнных желез: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.19 / Лугинов Николай Васильевич. – Москва, 1996. - 22 С.
53. Лусс Л.В. Аллергия - болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития. / Л.В. Лусс // Consilium medicum. - 2002. - Т.4(приложение). - №4. - С.3-13.
54. Малиненко З.И. Морфофункциональное состояние щитовидной железы у детей раннего возраста, перенесших неонатальный транзиторный гипотиреоз и церебральную гипоксию – ишемию: автореф. дис. … канд. мед.наук: 14.00.09 / Малиненко Зинаида Ивановна. - Москва, 2009. - 26 С.
55. Малиненко З.И., Бережанская С.Б., Черных А.Г. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей раннего возраста с целью определения нормативов тиреоидного объема и его зависимости от основных антропометрических данных. // Эхография. - 2004. - Т. 5. - № 4. - С. 353-356.
56. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. / В.В. Митьков. - М.: Видар, 1996. - Т. 1. - С. 296.
57. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование . // Практическая онкология. - 2007. - Том 8, № 1. - С. 17-25.
58. Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей. // Педиатрия. - 2000. - №1. - С. 56-67.
59. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей: автореф. дисс. … док. мед. наук: 14.00.09 / Намазова Лейла Сеймуровна.- Москва, 2000. - С. 6-17.

60. Новые методы лучевой диагностики заболеваний челюстно-лицевой области. / А.Г. Надточий [и др.]; под ред. А.А. Подколзина, Г.В. Неустроева. // ММСИ - 75 лет: сб. науч. тр. - М., 1997. - С. 143-145.
61. Патофизиология для стоматолога: пособие для самостоятельной работы студентов по курсу «патофизиология челюстно-лицевой системы». / Л.В. Федюкович [и др.]. - Красноярск, 2005. - 201 С.
62. Поздняк А.О. Роль экологических и производственных факторов в формировании патологии щитовидной железы в условиях йоддефицитной местности: автореф. дис. … док. мед. наук: 14.00.50 / Поздняк Александр Олегович. – Москва, 2002. - 47 С.
63. Покровский В.М. Физиология человека. / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько. - М.:Медицина, 2001. - С. 178-209, 374-402.
64. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Федосеева В.Н. и др. Применение для специфической иммунотерапии конъюгированных аллергополимерных вакцин (пыльцевых аллерготропинов новой генерации). // Терапевтический архив. 2002. - № 10. - С. 37-40.
65. Пыков М.И., Шилин Д.Е., Логачева Т.С. Методические и клинические аспекты ультразвукового нормирования объема щитовидной железы у новорожденных. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - № 2. - С. 71-75.
66. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания. / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова - М.: Триада-Х., 1999. - С.470.
67. Ревякина В.А. Лечение бронхиальной астмы у детей. // Детский доктор. - 1999. - №4. - С.15-19.
68. Садиков Ю.З., Надточий А.Г. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике острых воспалительных заболеваний мягких тканей лица и шеи у детей. // Эпидемиология, профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей : сб. матер. научн. - практич. конф. - Тверь, 2004. - С. 163-165.
69. Санджиев Э.А. Структурные преобразования щитовидной железы на

этапах старения человека: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.02 / Санджиев Эренджен Айсович. - Волгоград, 2008. - 26 С.

70. Симонова А.В. Фенотип лимфоцитов крови при воспалительных заболеваниях человека. / А.В. Симонова. М.: ИНТО, 2001.- 130 с.
71. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. Том 2. / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. - М.: Медицина, 1996. - С. 28-29, 232-234.
72. Синюкова Г.Т. Ультразвуковая диагностика заболеваний мягких тканей туловища и конечностей. // Клиническое руководство поультразвуковой диагностике. Т. 4./ Под ред. Митькова В.В. М.: Видар, 1997. - С. 91-102.
73. Союстова Е.Л., Клименко Л.Л., Деев А.И. Дисфункция щитовидной железы у лиц старших возрастных групп. // Клиническая геронтология. - 2009. - № 1. - С. 72-75
74. Старкова Н.Т. Фармакотерапия в эндокринологии. / Н.Т. Старкова. - М.: Медицина,1989. - С. 289
75. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика. Том 1. / Г.Е. Труфанов. М.: ГЕОТАР – Медиа, 2011. - 416 С.
76. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и противовоспалительная терапия. / Г. Б. Федосеев. - СПб.: Нордмед-Издат, 1998. - С. 688.
77. Харченко В.П. Диагностика рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. / В.П. Харченко, П.М. Котляров, А.Р. Зубарев - М.: Можайский полиграфический комбинат, 2002. - 72 С.
78. Хофер М. Цветовая дуплексная сонография. / М. Хофер. - М.: Медицинская литература, 2007. - 107 С.
79. Хутуева С.Х. Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы. / С.Х. Хутуева, В.Н. Федосеева. - М.: Экон, 2000. - С. 252.
80. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. / А.Г. Чучалин - М.: Атмосфера, 2002. - С. 160.
81. Шабалов Н.П. Детские болезни. Том 1. / Н.П. Шабалов. – СПб.: ПИТЕР, 2000. - С. 803-840.
82. Шулутко А.М., Семиков В.И., Куликов И.О. Склеротерапия

доброкачественных образований щитовидной железы / А.М. Шулутко, // Росссийский медицинский журнал. - 2002. - № 5. - С.23-24.

83. Эмбриогенез систем органов человека: учебно – методическое пособие./ М.И. Богданова [и др.]. - Минск, 2007. - С. 14-23, 30-32.
84. Юдин Л.А., Лугинов Н.В., Кондрашин С.А. Компьютерная томография в диагностике новообразований слюнных желёз. // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1997. - № 3. - С. 23-26.
85. Юхтина Н.В. Иммунные и гормональные факторы развития и течения бронхиальной астмы у детей: автореф. дисс. … на соиск. уч. ст. док. мед. наук: 14.00.09, 14.00.36 / Юхтина Надежда Васильевна. - Москва, 1998. - 42 С.
86. Ярилин А.А. Основы иммунологии. / А.А. Ярилин. - М.: Медицина, 1999.
87. Abramson M.J., Pny R.M., Weiner J.M. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. // Allergy. -1999. - Vol. 54. - P. 1022-1041.
88. Ahuja A., Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. // Clin. Radiol. - 2003. - Vol. 58, № 5. - P. 359-366.
89. Ahuja A.T., Metreweli C. Ultrasound features of sjögren's syndrome. // Australas Radiol. - 1996. - N 40. - P.10-14.
90. Akdis C.A., Agache I. et al. Global Atlas of Allergy. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. – 406 p. Available from: http://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf
91. Alexiev B.A, Jennings L. J., Samant S., Rao S. Oncocytic papillary cystadenoma with prominent mucinous differentiation of parotid gland: A case report. Pathol Res Pract. - 2017. - Vol. 213(10). P.1310-1314.
92. Alyas F., Lewis K., Williams M. Diseases of submandibular glands as demonstrated using high resolution ultrasound. // British Journal of radiology. -2005. - V. 78. - P. 362-369.
93. Andersen U.M., Ustergaard P.A., Nielsen J.P. A one year placebo-controlled double-blind house dust mite immunotherapy study in children with severe

asthma and only sensitive to house dust mite. Clinical and immunological parameters. // J. Allergy. -2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P. 179.

94. Andri L., Senna G., Betteli C. et al. Local nasal immunotherapy with extract in powder form is effective and safe in grass pollen rhinitis: a double-blind study. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1996. - Vol. 97. - P. 34-41.
95. Ano-Garcia M., Pineda-Algorta J., Martinez-Garate A. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in patients with sensitization to Dermatophagoides pteronyssinus. // J. Allergy. - 2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P.24.
96. Ariano R., Panzani R.C., Chiapella M. et al. Local intranasal immunotherapy with allergen in powder in atopic patients sensitive to Parietaria officinalis pollen. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 1995. - Vol. 5. - P. 126-132.
97. Ariji Y., Yuasa H., Ariji E. High-frequency color Doppler sonography of the submandibular gland: relationship between salivary secretion and blood flow. // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod. - 1998. - Oct; N86(4). - P.476-481.
98. Ball T.M., Castro-Rodriguez J.A., Griffith K.A. et al. Siblings, daycare attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 538-543.
99. Bernardis P., Agnoletto M., Pussinelli P. et al. Injective versus sublingual immunotherapy in Alternaria tenius allergic patients. // J. of Invest. Allergology and Clin. Immunology. - 1996. - Vol. 6. - № 1. - P. 55-62.
100. Boccato P., Altavilla G., Blandamura S. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. A reappraisal of pitfalls and problems. // Acta Cytol. - 1998. - Vol. 42(4). - P.888-898.
101. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. // J. AIIergy Clin. Immunol. - 1998. - Vol. 102. - P.558-562.

102. Bousquet J., Michel F. Specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma . // Asthma and rhinitis / In: Busse W., Holgate S. editors. - Oxford.: Blackwell Scientific, 1995. - P.1309-1324.

103. Bousquet J. Specific immunptherapy in asthma. // J. Allergy. - 1999. - Vol. 51. - P. 37-38.

104. Boquete M., Carballada F., Exposito et al. Preventive immunotherapy. // J. Allergologia et Immunopathologia. -2000. - Vol. 28(3). - P. 89-93.

105. Boyd D., Bates C., Macleod R.I. Ectopic parotid gland as an unusual cause of cheek swelling. // Dentomaxillofac. Radiol. - 2001. - Vol. 30. - P.188-190.

106. Bozzato A., Burger P., Zenk J., Uter W., Iro H. Salivary gland biometry in female patients with eating disorders. // European Archives of Oto-rhino-laryngology. – 2008. – Vol. 265 (9). P. 1095-1102.

107. Bradley M. J. Ultrasonography in the investigation of salivary gland disease. // Dentomaxillofac. Radiol. - 1993. - Vol. 22. - P.115-119.

108. Bradley M.J., Durham L.H., Lancer J.M. The role of colour flow Doppler in the investigation of salivary gland tumour. // Clin. Radiol. - 2000. - N 55. - P.759-762.

109. Breskovska G., Gligorovski L., Stevcevska G. Effect of treatment with beclotmethasone (BDP) during the SIT in patients with asthma and cough. // J. Allergy. - 2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P.175-176.

110. Brown J.E., Escudier M.P., Whaites E.J., Drage N.A., Ng S.Y. Intra-oral ultrasound of a submandibular duct calculus. // Dentomaxillofac Radiol. - 1997. - Vol.- 26. P. 252-255.

111. Callender D.L., et al. Salivary gland neoplasms in children. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. - 1992. - Vol. 118(5). P. 472-476.

112. Capaccio P., Cuccarini V., Ottaviani F. et al. Comparative ultrasonographic, magnetic resonance sialographic and videoendoscopic assessment of salivary duct disorders. // Ann Otol Rhinol Laryngol. - 2008.- V. 117. - № 4. - P. 245-252.

113. Carneya A.S., Sharpa J.F., Cozensa N.J.A. Atypically located submandibular gland diagnosed by Doppler ultrasound. // The Journal of Laryngology & Otology. - 1996. - N 110. P. 1171-1172.

114. Chapman M.D., Heymann P.W. Monitoring allergen exposure in asthma: new treatment strategies. // Allergy. 1995. - Vol. 50. - P. 29-33.

115. Chedevergne F., Le Bourgeois M., de Blic J. et al. The role of inflammation in childhood asthma. //Arch. Dis. Child. -2000. - Vol. 82, Suppl.2. - P. 116-119.

116. Chowdhury I., Chatterjee B. The immunological and clinical effects of immunotherapy in patients suffering from house dust allergy. // Annals of Agricultural & Environmental Medicine. - 1999. - Vol. 6 (2). - P. 91-97.

117. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. // Thorax. - 1999. - Vol. 54. - P. 825-857.

118. Cirla A.M., Sforza N., Roffi G.P. et al. Preseasonal intranasal immunotherapy in birch-alder allergic rhinitis. A double-blind study. // J. Allergy. 1996. - Vol. 51. -P.299-306.

119. Cools M., Van Bever H.P., Weyler J.J. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. // J. Allergy. - 2000. - Vol. 55 (1). - P. 69-73.

120. D'Amato G., Lobefalo G., Liccardi G., Cazzola M. A double-blind, placebo-controlled trial of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to Parietaria pollen. // Clin. Exp. Allergy. 1995. - Vol. 25. - P. 141-148.

121. Di Bernandino C., Di Bernandino F., Colombo R. et al. A case control study of dermatophagoides immunotherapy in children below 5 years of age. // Allergie et Immunologie. - 2002. - Vol. 34 (2). - P. 56-59.

122. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphcytes: their role in the pathophysiology of atopy. // Allergy. - 1992. - Vol. 47. - P. 450-455.

123. Douglas B. Atlas of Head and Neck Imaging. The extracranial head and neck // Dentomaxillofac. Radiol. - 2004. - N 33. - P.136.

124. Durham S.R., Ying S., Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Mackay I.S., Kay A.B., Hamid Q.A. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. // Journal of allergy and clinical immunology. - 1996. - Vol. 97. - P. 1356-1365.

125. Eisele D.W., Johns M.E. Salivary Gland Neoplasms. Head and Neck Surgery - Otolaryngology, Second Edition, ed. Byron J. Bailey. Lippincott-Raven Publishers, - Philadelphia, PA 1998. P. 1485-1486.

126. Elvin A., Sundstrom C., Larsson S.G., Lindgren P.G. Ultrasound-guided 1.2-mm cutting-needle biopsies of head and neck tumours. // Acta Radiol. - 1997. - Vol. 38(3). - P.376-380.

127. Eracleous E., Kallis S., Tziakouri C. et al. Sonography, CT, CT sialography, MRI and MRI sialography in investigation of the facial nerve and thedifferentiation between deep and superficial parotid lesions.// Neuroradiology. - 1997. - V.39. - №7. - P.506-517.

128. Ethunandan M., Ethunandan A., Macpherson D., Conroy B., Pratt C. Parotid neoplasms in children: experience of diagnosis and management in a district general hospital. // Int J Oral Maxillofac Surg. - 2003. - Vol. 32(4). P. 373-377.

129. Feliziani V., Lattuada G., Parmiani S. et al. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. // J. Allergol. Immunopathol. (Madr). - 1995. - Vol. 23. - P. 224-230.

130. Freu J.A. Economic aspects of allergic asthma and specific immunotherapy (SIT). // J. Expressions. - 1996. - № 4. - P.6.

131. Freu J.A. Injection immunotherapy. // British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Parly. BMJ. - 1993. - Vol. 307. - P. 919-923.

132. Gabrielsson S., Soderlund A., Paulie S. et al. Specific immunotherapy prevents increased levels of allergen-specific IL-4- and IL-IS-producing cells during pollen season. // J. Allergy. -2001. - Vol. 56(4). - P.293-300.

133. Garcia - Villalmanzo I. [et al.] Immunotherapy with a mass unit Parietaria judaica extract: a tolerance study with evidence of immunological changes to the major allergen Par j 1. // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. - 1999. - Vol. 9(5). - P. 321-329.

134. Giovane A.L., Bardare M., Passalacqua G, Canonica W. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to Dermatophagoides: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. Clin Exp Allergy. - 1993. Vol. 24. P. 53-59.

135. Gray L., Peat J.K., Belousova E. et al. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. // Clin. Exp. Allergy. -2000.-Vol. 30. - P. 393-399.

136. Gritzmann N. Sonography of the neck: current potentials and limitations. // Ultraschall. Med. - 2005. - Vol. 26, № 3. - P. 185-196.

137. Gritzmann N., Rettenbacher T., Hollerweger A. Sonography of the salivary glands. // Eur. Radiol. - 2003. - Vol. 13, № 5. - P. 964-975.

138. Güven G., Ilgan S., Altun C., Gerek M., Gunhan O. Rosai–Dorfman disease of the parotid and submandibular glands: salivary gland scintigraphy and oral findings in two siblings. // Dentomaxillofacial Radiology. - 2007. – Vol. 36 (7). - P.428-433.

139. Hanasono M.M., Kunda L.D., Segall G.M. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. // Laryngoscope. - 1999. - Vol. 109, № 6. - P. 880-885.

140. Hedlin G., Heilborn H., Lilja G. et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1995. - Vol. 96. - P. 879-885.

141. Hedrick W.R., Hykes L., Starchman D.E. Basic ultrasound physics. // Ultrasound physics and instrumentation. - St Louis (MO): Mosby, 1995. - P. 1-30.

142. Hellman L. Profound reduction in allergen sensitivity following treatment with a novel allergy vaccine. // Eur. J. Immunol. - 1994. - Vol. 24. - P. 415-420.

143. Holgate S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - Vol. 104. - P.1139-1146.

144. Holgate S.T. The epidemic of allergy and asthma. // J. Nature. - 1999. - Vol. 402. - P.2-4.

145. Inman M., Matsumoto K., Wattie J. et al. Interferon-gamma is required for resolution of allergen-induced airway disfunction. // Abstr. 10th ERS Ann. Congr. Florence. - 2000. - P. 161.

146. Jacobsen L., Nuchel Petersen B., Wihl J.A. et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. // J. Allergy. - 1997. - Vol.52. - P. 914-920.

147. Jenmalm M.C., Van Snick J., Cormont F., Salman B. Allergen-induced Thl and Th2 cytokine secretion in relation to specific allergen sensitization and atopic symptoms in children // Clinical Experimental Allergy. - 2001.- Vol.31 (10).- P. 1528-1535.

148. Jensen J.L., Barkvoll P. Clinical Implications of Dry Mouth: Oral Mucosal Diseases. // Ann. New York Acad. Sci. -1998. - N 842. - P.156-162.

149. Karmaus W., Forster J. Sensitization to mite allergen is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic sings in children. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1995. - Vol. 95. - №3. - P. 655-662.

150. Kazlauskiene I., Emuzite R., Dubakiene R. et al. T-cells, eosinophils and immunoglobulin E in children with atopic versus intrinsic asthma. // Abstr. Eur. Respir. Soc. Congr. Madrid. -1999. - P. 322.

151. Kessler A., Handler S.D. Salivary gland neoplasms in children: a 10-year survey at the Children's Hospital of Philadelphia. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. - 1994. - N 29(3). - P. 195-202.

152. Kontis TC, Johns Me. Anatomy and Physiology of the Salivary Glands. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Second Edition, ed. Byron J. Bailey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA. - 1998. P. 531-539.

153. Kress E., Schulz H.G., Neumann T. Diagnosis of diseases of the large salivary glands of the head by ultrasound, sialography and CT-sialography: a comparison of methods. // HNO. - 1993. - N 41. - P. 345-351.

154. Kristiansen M. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. // Pediatr. Allergy Immunol. - 2017. - № 28. P. 18-29.

155. Landmann R.M., Muller F.B. Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. // Clin. Exp. Immunol. - 1984. - Vol. - 58. - P. 127 - 135.

156. Larsen G.N., Spangfort M.D., van Neerven J. et al. The missing link in the immunological mechanism of allergen immunotherapy. // J. Allergy. -2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P. 177.

157. Laurence J. T- Cell Subsets in Health, Infectious Disease, and Idiopathic CD4+T. // Lymphocytopenia, Annals of Internal Medicine. - 1993. - Vol. 119 (1). - P. 55-62.

158. Lavoipierre A.M., Kremer S. The expanding role of ultrasound in medicine. // Aust Fam Physician. - 1999. - Vol. 28, № 11. - P. 1121-1127.

159. Lewandowicz-Uszynska A., Jankowski A., Korobczak I. et al. Level of GM-CSF and IL-4 in serum of children with bronchial asthma. // Pneumonol Alergol Pol. - 1996. - Vol. 64. - №7-8. - P. 450-454.

160. Liyanage S.H, Spencer S.P, Hogarth K.M, Makdissi J. Imaging of salivary glands. // Imaging. - 2007. - Vol. 19(1). - P. 14-27.

161. Lobanov K., Sosnovikova L., Khanferyan N. Effect of specific immunotherapy (IT) on bronchial hyperreactivity in patients with ragweed hay fever. // J. Allergy. - 2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P.171.

162. Luyk N.H., Doyle T., Ferguson M.M. Recent trends in imaging the salivary glands. // Dentomaxillofac. Radiol. - 1991. - N 20. - P. 3-10.

163. Magnan A.O., Mely L.G., Camilla C.A. et al. Assessment of the Thl/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN-gamma-producing CD8(+) T cells in asthma. //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2000. - Vol. 161(6). -P. 1790 - 1796.

164. Malling H.-J., Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. // J. Allergy. - 1993. - Vol. 48. - Suppl. 14. - P.9-35.

165. Malling H-J. Immunotherapy in Europe. // Clin. Exp. Allergy. - 1994. - Vol. 24. - P. 515-521.

166. Martinoli C., Giovagnorio F., Pretolesi F., Derchi L.E. Identification of feeding arteries to establish the intra- or extraparotid location of jugulodigastric nodules: value of color Doppler sonography. // AJR Am J Roentgenol. - 2000. - Vol. 175, № 5. - P. 1357-1360

167. Martinoli C., Derchi L.E., Solbiati L. et al. Color Doppler Sonography of Salivary Glands. // Am. J. Roentgenol. – 1994. Vol. 163. P. 933-941.

168. Mattes R.D. Physiologic Responses to Sensory Stimulation by Food: Nutritional Implications. // J. Am. Diet Assoc. - 1997. - N 97. - P. 406-410, 413.

169. Milgrom H., Fick R., Su J. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. // New Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 1966-1973.

170. Mittal A., Das D., Iyer N., Nagaraj J., Gupta M. Masseter cysticercosis: A rare case diagnosed on ultrasound. // Dentomaxillofac Radiol. - 2008. - Vol.37. - P. 113-116.

171. McHugh S.M., Deighton J., Stewart A.G. et al. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. // J. Clin. Exp. Allergy. - 1995. - Vol. 25. P. 828-838.

172. Mely L., Magnan A., Badier M. et al. Interferon-y in asthma: involvement of CD8+ T-cells. // Abstr. Eur. Respir. Soc. Congr. Madrid. -1999. - P. 2624.

173. Moore K.L. Clinically Oriented Anatomy: Third Edition. / K.L. Moore. - Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1992. - P. 670-671, 751-752.

174. Morse M.H., Brown E.F. Ultrasonic diagnosis of masseteric hypertrophy. // Dentomaxillofac. Radiol. - 1990. - N 19. - P. 18-20.

175. Murray M.E., Buckenham T.M., Joseph A.E. The role of ultrasound in screening patients referred for sialography: a possible protocol. // Clin. Otolaryngol. Appl. Science. - 1996. - N 21. - P.21-23.

176. Negler A., Lanier L.L., Cwirla S., Phillips J.H. Comparative studies of human FcRlII-positive and negative natural killer cells. // The Journal of Immunology. - 2002. - Vol. 143 (10). - P. 3183-3191.

177. Nelson H.S. Does allergen immunothrapy have a role in the treatment of bronchial asthma? // Allergy Asthma Proc. - 1997. - Vol.18 (3). - P. 157-162.

178. Nelson H.S. The importance of allergens in the development and the persistence of symptoms. // Journal of Allergy & Clinical Immunology. - 2000. - Vol. 105(6). - Pt 2. - P. 628-632.

179. Nelson H.S., Szefler S.J., Jacobs J. et al. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. // Journal of Allergy & Clinical Immunology. -1999. - Vol. 104 (4). - Pt 1. - P. 755-762.

180. Nicklas R., Bernstein I., Blessing-Moore J. et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. //J. Allergy Clin. Immunol. - 1996. - Vol. 6. - P. 1001-1011.

181. Norman P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? Yes. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - Vol. 154. - P.1225-1228.

182. Oddy W.H., Peat J.K., De Klerk N.H. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. // J. Allergy Clin Immunol. - 2002. - Vol. 110. - P.65-67.

183. Oppenheimer J., Areson J.G., Nelson H.S. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1994. - Vol. 93. - P. 61-67.

184. Ownby D.R., Adinoff A.D. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1994. - Vol. 94. - P. 662-665.

185. Oymar K., Elsayed S., Bjerknes R. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. // Pediatr. Allergy Immunol. - 1996. - Vol. 7(4). - P.180-186.

186. Pampura A., Morozova O., Pogomly N. et al. Influence injection and sublingual immunotherapy on the plasma level of interleukin-5 in children with atopic dermatitis. // J. Allergy. - 2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P. 177.

187. Panjol G.B., Morabito L., Barberio G. et al. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study.// J. Allerqy. 2000. - Vol. 55. - №9. - P.842-849.

188. Paniaqua M.J., Bosque M., Asensio O. Immunotherapy with acarus extract in children under the age of 5 years. // J. Allergologia et Immunopathologia. - 2002. - Vol. 30(1). - P.20-24.

189. Passalacqua G., Albano M., Ruffoni S. et al. Nasal immunotherapy to Parietaria: evidence of reduction of local allergic inflammation. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1995. -Vol. 152. - P. 461-466.

190. Passalacqua G., Gargioni S., Venturi S. et al. Immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on non-specific bronchial hyperreactivity. // J. Allergy. -2000.- Suppl. 63. - Vol. 55. - P.171.

191. Pichler C., Marquardsen K., Jacobson L., Svendsen U. Immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus and Dernatophagoides farinae results in decreased bronchial hyperreactivity. // J. Allergy. 1997. - Vol. 52. - P.274-283.

192. Pineda-Algorta J., Ano-Garcia M., Martinez-Garatel A. et al. Study of the efficacy and safety of sublingual immunotherapy in patients with grass pollen sensitization. // J. Allergy. - 2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P. 24.

193. Platts-Mills TAE, et al. Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. // J Allergy Clin Immunol. - 1997. - Vol.100. - P.1-24.

194. Platts-Mills T., Vaughan J., Squillace S. et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. // Lancet. - 2001. - Vol. 357. - P. 752-756.

195. Ponvert C. Present concepts of the mechanisms of hyposensitization. // J. Expressions. - 1996. - № 4. - P.7-10.

196. Portnoy J., Bagstad K., Kanarek H. et al. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. // Ann Allergy. 1994. - Vol. 73. - P. 409-418.

197. Postma D.S., Kerstjens H.A.M., Ten Hacken N.H.T. Asthma: epidemiology and risk factors. // In: Albert: Comprehensive Respiratory Medicine, 1-st ed. 1999. - P. 403-407.

198. Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Isola S. et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with Parietaria judaica extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. // J. Allergy. - 1999. - Vol. 54(9). - P.968-973.

199. Reich M., Zwacka G., Markert U.R. Nonspecic plasma proteins during sublingual immunotherapy. // Chem. Immunol. Allergy. - 2003. - Vol.82. - P. 99-108.

200. Rensen E., Stirling R., Sterk P. Intravenous and inhaled IL-5 administration induces blood eosinophilia and increased airway hyperresponsiveness in patients with asthma. // Abstr. Eur. Respir.Soc.Congr. - Madrid. - 1999. - P.2631.

201. Robertson C. International comparison of asthma prevalence in children. // Pediatr. Pulmonol. - 1993. - Vol.16. - P. 219-226.

202. Ross M.H. Histology: A Text and Atlas. Third Edition. / M.H. Ross, L.J. Romrell, G.I. Kaye. - Baltimore, MD: Williams and Wilkins. - 1995. - P.417-439.

203. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. // J. Clinical Therapeutics. - 2000. - Vol. 22(3). - P. 329-341.

204. Sabbah A., Hassoun S., Le Sellin J. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. // J. Allergy. 1994. - Vol. 49. - P. 309-313.

205. Scholbach T., Scholbach J., Krombach G.A. New method of dynamic color doppler signal quantification in metastatic lymph nodes compared to direct polarographic measurements of tissue oxygenation. // Int. J. Cancer. - 2005.- Vol.114, № 6. - P.957-962.

206. Schroeder H.G., Schwerk W.B., Eichhorn T. High-resolution real-time sonography in salivary gland diseases. II. Salivary gland tumors. // HNO - 1985. - N 33. - P.511-516.

207. Schuyler M., Gerblich A., Urda G. Atopic asthma: T lymphocyte subpopulations. // Clin. Allergy. - 1985. - Vol. 15(2). - P.131-138.

208. Seaver P.R.Jr., Kuehn P.G. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a study of ninety-three cases. // Am. J. Surg. - 1979. -N 137. - P.449-455.

209. Seibert R.W., Seibert J.J. High-resolution ultrasonography of the parotid gland in children. // Pediatr. Radiol. - 1986. - N16. - P.374-379.

210. Silvers A.R., Som P.M. Salivary glands. // Radiol. Clin. North. Am. - 1998. - N 36. - P.941-966.

211. Som P.M., Shugar JM.A., Train J.S., Biller H.F. Manifestations of parotid gland enlargement: radiographic, pathologic, and clinical correlations. // Radiology. - 1981. - N 141. - P. 415-419.

212. Spiegelberg H.L, Tighe H., Roman M. et al. Downregulation of IgE antibody formation by allergen gene immunization. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1998. - Vol. 10. - P. 52-58.

213. Stadler B.M., Rudolf M.P., Vogel M., Miescher S., Zürcher A.W., Kricek F. Can active immunization redirect an anti-IgE immune response? // Int Arch Allergy Immunol. -1997. - Vol. 113(1-3). - P. 216-218.

214. Steiner E. Ultrasound imaging of the salivary glands. // Radiology. - 1994. – Vol. 34(5). - P. 254-263.

215. Stelmach I et al. IL-10 serum levels in children with moderate asthma. // Pneumonol Alergol Pol. - 1996,- Vol.64. №7-8. - P.450-454.

216. TePas E.C., Umetsu D.T. Immunotherapy of asthma and allergic diseases. // Current Opinion in Pediatrics. - 2000. - Vol. 12(6). - P. 574-578.

217. Tortajada-Girbés M, Rivas-Juesas C.Sublingual immunotherapy in children.// Allergol Immunopathol (Madr). -2018. - Vol. 46(2). – P. 105-106.

218. Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharma C., Dai D., Lou W.Y.W., Subbarao P., Becker A.B., Mandhane P.J., Turvey S.E., Sears M.R. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. // J Allergy Clin Immunol. – 2018. Vol. 141(2). P. 601-607.

219. Tschammler A., Ott G., Schang T. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease-color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. // Radiology. - 1998. - Vol. 208(1). - P. 117-123.

220. Tschammler A., Wirkner H., Ott G., Hahn D. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. // Eur Radiol. - 1996. - Vol. 6. - P. 473-480.

221. Volterrani A., Simonelli M., Canitano N. et al. Sublingual immunotherapy in allergic children: results of a clinical and immunological follow-up. // J. Allergy. -2000. - Suppl. 63. - Vol. 55. - P. 174.

222. Wang L., Zhang X., Xue Y. X. et al. Changes of serum interleukin (Il)-12 and Il-13 in asthmatic patients and regulatory effects of glucocorticoids on them. // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. - 2003. - Vol. 42, № 1. - P. 24-26.

223. Wheeler A.W., Drachenberg K. New routes and formulations for allergenspecific immunotherapy. // J. Allergy. - 1997. - Vol. 52. - № 7. - P.602-612.

224. Whiteside T.L., Herberman R.B. Role of Human Natural Killer Cells in Health and Disease. // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. - 1994. - P.125-133.

225. Wittich G.R., Scheible W.F., Hajek P.C. Ultrasonography of the salivary glands. // Radiol. Clin. North Am. - 1985. - Vol. 23. - P.29-37.

226. Yoshimura Y., Inoue Y., Odagawa T. Sonographic examination of sialolithiasis. // J. Oral Maxillofac. Surg. - 1989. - Vol. 47. P. 907-912.

227. Yoshiura K., Miwa K., Yuasa K. et al. Ultrasonographic texture characterization of salivary and neck masses using two-dimensional gray-scale clustering. // Dentomaxillofac Radiol. - 1997. - V. 26 (6). - P. 332-336.

228. Yuksel H., Tanac R., Gousseinov A. et al. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. - 1999. - Vol. 9(5). -P. 305-313.

229. Zaitseva O., Primakova J., Samsygina G. Relations between interferon system and bronchial asthma at children. // Abstr. Eur. Respir. Soc. Ann.Congr. - 2002. - Stockholm. - P.918.

230. Zbaren P., Ducommun J.C. Diagnosis of salivary gland disease using ultrasound and sialography: a comparison . // Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. - 1989. - V.14, Issue 3. - P. 189-197.

231. Zenk J., Bozzato A., Steinhart H. Metastatic and inflammatory cervical lymph nodes as analyzed by contrast-enhanced color-coded Doppler ultrasonography: quantitative dynamic perfusion patterns and

histopathologic correlation . // J. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2005.- Vol. 114(1). - P.43-47.

232. Zietkowski Z. Evaluation of efficacy and safety of intrabronchial specific immunotherapy with allergy medication against allergens to house mites among patients with bronchial asthma. // Polski Merkuriusz Lekarski. - 1999. - Vol. 6(35). - P.239-241.