

М.В. Рязанов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, М.В. Горшков<sup>1</sup>, И.А. Кротов<sup>1</sup>, В.Ю. Ялтиков<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом с помощью доплерографии подъязычных слюнных желез

## Контактная информация:

Рязанов Михаил Валерьевич, врач ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 967-14-20, e-mail: ryzanov@nczd.ru

Статья поступила: 01.07.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

436

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный метод этиопатогенетического лечения аллергических заболеваний. Для детской популяции наиболее актуальной является проведение АСИТ неинвазивным методом. Учитывая особенности анатомии слюнных желез, авторами выдвинуто предположение о возможности использования ультразвуковой диагностики в исследовании слюнных желез для определения прогноза эффективности АСИТ. **Цель исследования:** оценить возможность использования доплерографии подъязычных слюнных желез как доступного метода оценки будущей эффективности АСИТ. **Методы.** Проведено проспективное рандомизированное сравнительное контролируемое исследование. Всем детям проводилось ультразвуковое исследование подъязычных слюнных желез, детям с поллинозом — дважды, с оценкой интрапаренхиматозной гемодинамики до и после проведения АСИТ. **Результаты.** В исследование включены 160 детей в возрасте 5–17 лет с поллинозом в периоде ремиссии и 40 детей в возрасте 5–17 лет без отягощенного аллергологического анамнеза. При сравнении параметров кровотока у пациентов после курса АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методом с положительным эффектом установлено, что в подъязычных железах значения всех показателей увеличились, а у детей, пролеченных сублингвальным методом, — даже превысили значения группы сравнения. У больных, получавших АСИТ сублингвальным, парентеральным и комбинированным методом без положительного эффекта в динамике, все показатели доплерографии подъязычных желез были сопоставимы с данными группы сравнения. Эндоназальный метод не показал значимых результатов ни до, ни после курса АСИТ. **Заключение.** Допплерография подъязычных слюнных желез может быть использована в качестве дополнительного критерия оценки будущей эффективности АСИТ, проводимой сублингвально, парентерально либо путем комбинирования указанных методов.

**Ключевые слова:** аллергенспецифическая иммунотерапия, дети, доплерография, слюнные железы, ультразвуковая диагностика.

**(Для цитирования:** Рязанов М.В., Намазова-Баранова Л.С., Горшков М.В., Кротов И.А., Ялтиков В.Ю. Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом с помощью доплерографии подъязычных слюнных желез. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (5): 436–442. doi: 10.15690/pf.v13i5.1638)

## ОБОСНОВАНИЕ

Аллергические болезни в силу значительной распространенности среди пациентов детского возраста представляют серьезную проблему для здравоохранения и наносят ощутимый социально-экономический ущерб [1, 2]. Для предотвращения тяжелого течения аллергического заболевания используются методы вторичной профилактики, к которым относится и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ до настоящего времени является единственным методом этиопатогенетического лечения аллергических заболеваний, особенно в тех случаях, когда невозможно исключение контакта с причинно-значимым аллергеном [2–4]. АСИТ широко применяется в педиатрической практике при таких заболеваниях, как аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма.

В течение уже нескольких десятилетий в большинстве лечебных учреждений нашей страны АСИТ проводится парентеральным методом [1]. Однако, учитывая высокий риск развития системных реакций при парентеральном способе введения препаратов, в детской популяции наиболее предпочтительна иммунотерапия, выполненная неинвазивными методами. В числе последних — сублингвальная или эндоназальная АСИТ, эффективность и безопасность которых сопоставимы или даже выше по сравнению с парентеральной [5–7], что обусловлено высокой всасываемостью аллергенов со слизистых оболочек, их быстрым проникновением в регионарную лимфатическую систему, а при сублингвальном методе — и в слюнные железы [6]. Тем не менее слабый ответ на лечение у некоторых больных определяет актуальность разработки доступных пре-

диктивных критериев эффективности АСИТ, использование которых будет способствовать снижению затрат на лечебно-диагностические мероприятия, а также повышению комплаентности.

В настоящее время все большее число исследователей и врачей различных специальностей рассматривают неизученные ранее возможности использования ультразвуковой диагностики в исследовании слюнных желез для определения прогноза эффективности АСИТ. Особенности анатомии органа, их поверхностное расположение, специфичность дна полости рта как активной всасывающей мембраны, тесная связь слюнных желез с лимфоузловым иммунозависимым кольцом могут быть применимы в клинической практике при изучении фармакодинамики лекарственных средств. Однако, реакция слюнных желез на введение аллергенов ранее не изучалась. При этом визуализация органа (в частности, ультразвуковая) имеет ряд преимуществ перед другими рутинными методами: простота и доступность использования у ребенка любого возраста, неинвазивность и безболезненность, отсутствие риска инфицирования, возможность многократного повторения исследования [8–10]. Целью настоящего исследования было изучить применимость доплерографии подъязычных слюнных желез для оценки эффективности АСИТ у детей с аллергическим заболеванием.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. Длительность исследования составила 3 года. Исследование включало в себя 3 этапа. На первом этапе проводились общеклиническое, доплерографическое исследование слюнных и щитовидной желез в группе сравнения (у детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза). Второй этап включал в себя общеклиническое, алерго-

логическое и иммунологическое, а также ультразвуковое и доплерографическое исследования слюнных и щитовидной желез у детей с поллинозом до и спустя 1 мес после проведения курса АСИТ. До включения в исследование ни один ребенок не получал АСИТ. В зависимости от метода терапии пациенты с поллинозом были рандомизированы случайным образом в 4 подгруппы: сублингвального метода (Группа II), парентерального метода (Группа III), эндоназального метода (Группа IV); комбинированного (сублингвально и парентерально) метода (Группа V). На третьем этапе исследования проводилось катamnестическое наблюдение за пациентами с поллинозом в течение последующего сезона поллинииции для оценки эффективности проведенной терапии в зависимости от ее метода, а также с целью выявления взаимосвязи в изменениях параметров кровотока слюнных и щитовидной желез с эффективностью терапии. Дизайн исследования представлен на рис.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты, госпитализированные в стационар с ранее установленным диагнозом «Поллиноз» в периоде ремиссии;
- пациенты обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет;
- наличие показаний к проведению АСИТ;
- отсутствие в анамнезе ранее проводимых курсов АСИТ;
- информированное согласие родителей, законных представителей или пациента при достижении им возраста 14 лет.

#### Критерии не включения:

- анафилактические реакции в анамнезе;
- состояния/заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению АСИТ.

Mikhail V. Ryazanov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Mikhail V. Gorshkov<sup>1</sup>, Ivan A. Krotov<sup>1</sup>, Vladimir Yu. Yaltikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

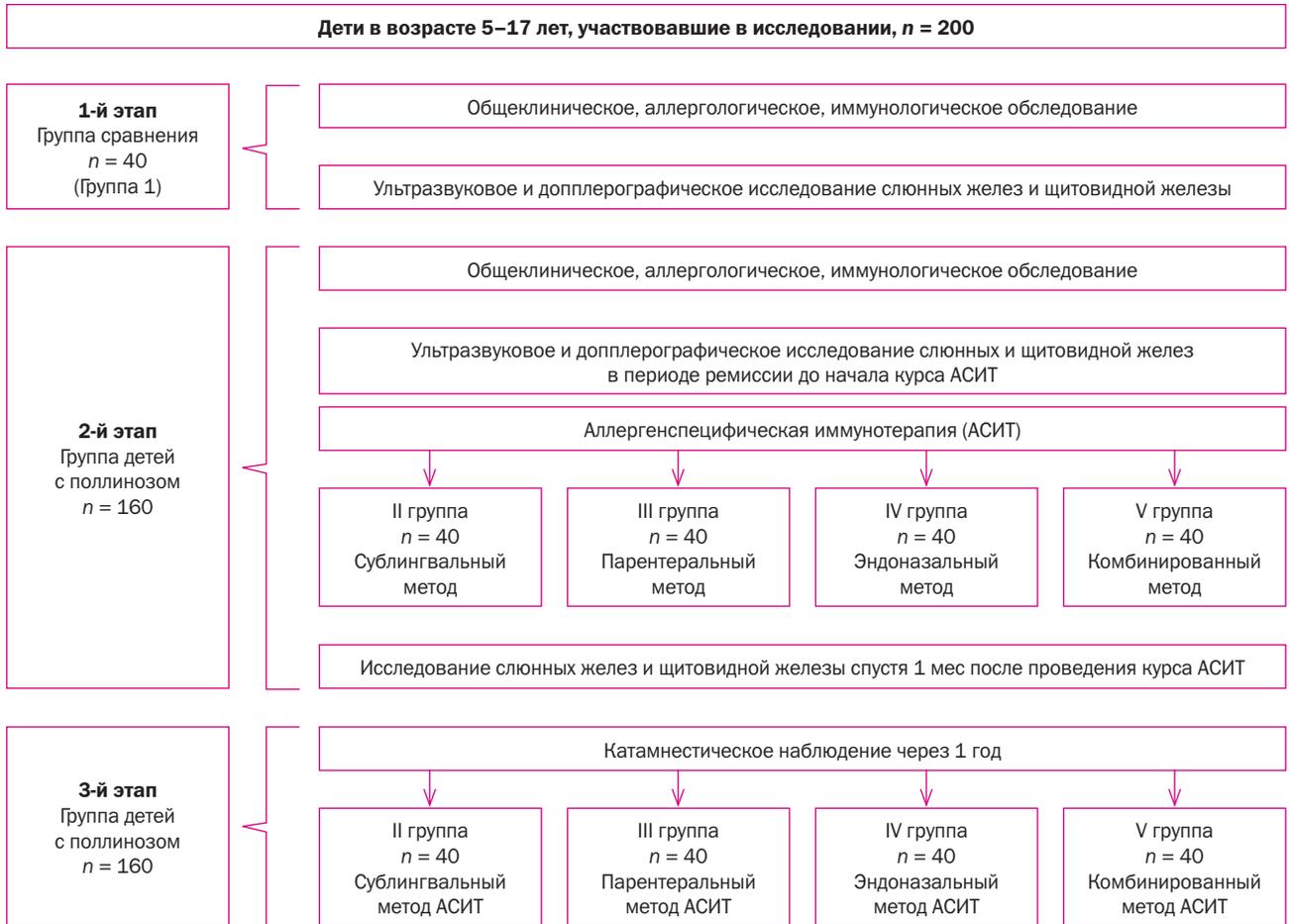
<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Evaluating the Effectiveness of Allergenspecific Immunotherapy in Children with Pollinosis Using Doppler Study of Sublingual Salivary Glands

**Background:** The allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only method of etiopathogenetic treatment of allergic diseases. Non-invasive method of ASIT is the most popular for children population. Given the features of salivary glands' anatomy, authors suggested the possibility of using ultrasound diagnosis in salivary glands' study to determine the effectiveness forecast of ASIT. **Objective:** Our aim was to evaluate a possibility of using Doppler study of sublingual salivary glands as an accessible method of evaluation of future ASIT efficacy. **Methods.** A prospective randomized comparative controlled study was held. All children underwent an ultrasound procedure of sublingual salivary glands; children with pollinosis underwent it twice, with an assessment of intraparenchymal hemodynamics before and after ASIT. **Results.** 160 children with pollinosis in remission period aged 5–17 and 40 children aged 5–17 without burdened allergic history were included in the study. When comparing bloodstream parameters in patients after ASIT with sublingual, parenteral and combined method with positive effect, it is established that the values of all indexes increased in sublingual glands. In children treated with sublingual method these values even exceeded the values of comparison group. In patients receiving ASIT sublingually, parenterally or with combined method without a positive effect in dynamics, all the sublingual salivary glands Doppler study parameters were comparable to those of comparison group. Endonasal method has not shown any significant results either before or after the ASIT course. **Conclusion.** The sublingual salivary glands Doppler study can be used as an additional efficacy criterion of future ASIT, which will be carried out sublingually, parenterally or with combination of those two methods.

**Key words:** allergen-specific immunotherapy, children, Doppler study, salivary glands, ultrasound diagnostics.

**(For citation):** Ryazanov Mikhail V., Namazova-Baranova Leyla S., Gorshkov Mikhail V., Krotov Ivan A., Yaltikov Vladimir Yu. Evaluating the Effectiveness of Allergenspecific Immunotherapy in Children with Pollinosis Using Doppler Study of Sublingual Salivary Glands. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 436–442. doi: 10.15690/pf.v13i5.1638



**Критерии исключения:**

- отказ родителей/опекунов пациента или самого пациента (в возрасте 14 лет и старше) от дальнейшего участия в исследовании;
- развитие острых аллергических реакций при проведении АСИТ;
- развитие состояний/заболеваний, являющихся противопоказанием к продолжению курса АСИТ.

В группу сравнения включали детей обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет, находившихся на диспансерном наблюдении в консультативно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей (Москва). Условие включения — отсутствие аллергического заболевания на момент начала исследования и неотягощенный аллергологический анамнез.

**Условия проведения**

Исследование проведено в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России на базе отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания и отделе ультразвуковой диагностики. Набор пациентов проводился с октября 2011 по январь 2012 г., а также с октября 2012 по январь 2013 г. Общая продолжительность исследования составила 3 года.

**Описание медицинского вмешательства**

АСИТ проводили водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия) сублингвальным, парентеральным, эндонозальным и комбинированным (сублингвальным и парентеральным) методами по ускоренной схеме (Порошина Ю. А.

и соавт., 1988) строго в соответствии с показаниями на проведение данного метода терапии (Национальное руководство по аллергологии и иммунологии под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, 2009). Применение водно-солевого экстракта для проведения АСИТ указанными методами было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

Схема проведения АСИТ включала основной (набор дозы аллергена) и поддерживающий (введение аллергена в дозе, максимально допустимой для каждого пациента) курс, который заканчивался за 2 нед до периода пыления. Введение дозы проводили в условиях дневного стационара под наблюдением врача-аллерголога. Общая длительность любого метода АСИТ составила 1–1,5 мес в зависимости от начала введения препаратов. Схема проведения аллергенспецифической иммунотерапии неинфекционными аллергенами представлена в табл. 1.

За состоянием ребенка наблюдали в течение 40–60 мин. Оценивались частота и выраженность нежелательных явлений: местных реакций 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 — в виде анафилактического шока, ангионевротического отека, бронхоспазма, усталости, слабости, тошноты, боли в животе, боли в суставах.

Всем пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, а также элиминационный режим. На весь период лечения исключали проведение профилактических прививок и туберкулиновых проб.

**Таблица 1.** 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	2–4–6–8–10–12–14–16	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

Примечание. PNU (от англ. Protein nitrogen unit) — единица белкового азота.

### Исходы исследования

Основные исходы исследования: васкуляризация подъязычных желез до и после проведения терапии; наличие/отсутствие обострений после проведения АСИТ.

### Методы регистрации исходов

#### Допплерография подъязычных слюнных желез

Всем обследуемым детям, включая группу сравнения, проводилась эхография подъязычных желез на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) линейным мультислотным датчиком с частотой сканирования 10–16 МГц и длиной излучающей поверхности до 40 мм в В-режиме с последующим применением цветового и энергетического доплеровского картирования в сочетании с импульсной доплерометрией. Проводилось сравнение степени васкуляризации подъязычных желез до и после проведения терапии. Из абсолютных показателей артериального кровотока оценивали пиковую систолическую (Peak systolic velocity, PSV) и конечную диастолическую (End-systolic volume, EDV) скорость, из относительных — индекс резистентности (Resistance index, RI), а также систоло-диастолическое соотношение (systolo-diastolic, S/D). Для исключения ошибочных результатов в связи с тем, что через слюнные железы проходит большое число магистральных артерий, оценивали только мелкие паренхиматозные сосуды со скоростью кровотока до 7–10 см/с максимально, что требовало выставления шкалы цветового доплера на скорость не выше 3 см/с.

#### Клиническая оценка эффективности АСИТ

Оценку эффективности иммунотерапии по 4-балльной системе проводили в сезон цветения причинно-значимых растений по модифицированной схеме А. Д. Адо:

- 4 балла: результат расценивали как отличный, если после проведенной АСИТ в сезон цветения не наблюдалось обострений поллиноза и отсутствовала необходимость применения медикаментозной терапии;
- 3 балла: результат расценивали как хороший при возникновении в сезон цветения незначительных симптомов поллиноза, купируемых назначением симптоматических медикаментозных средств;
- 2 балла: терапевтический эффект от лечения расценивали как удовлетворительный в случаях, когда в сезон цветения растений возникали типичные проявления поллиноза, но выраженность их была меньше обычного;
- 1 балл: неудовлетворительный эффект от АСИТ определялся при отсутствии положительных сдвигов в течении поллиноза (развитии обострения болезни). Таким образом, эффект от АСИТ расценивался как положительный при баллах от 2 до 4.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным независимым комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол № 6 от 20.09.2011).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Для непрерывных нормально распределенных переменных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение. При оценке количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, вычисляли медиану (25; 75-й процентиля). Для анализа количественных признаков использовали дисперсионный анализ. Оценку значимости изменений средних величин проводили при помощи парного *t*-критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

В исследование были включены 160 детей с поллинозом в периоде ремиссии, в возрасте 9,7 (6,2; 14,6) лет, из них 52 (32,5%) девочки. У всех 160 детей диагностирован риноконъюнктивальный синдром, при этом у 41 (25,6%) ребенка он носил изолированный характер. У 34 (21,3%) детей имело место сочетание бронхиальной астмы (легкого и среднетяжелого течения) с пыльцевой сенсibilизацией, у 17 (10,6%) — с атопическим дерматитом, а также с другими проявлениями аллергии, в т.ч. с круглогодичным аллергическим ринитом/риносинуситом — у 46 (28,8%), с пищевой аллергией — у 22 (13,8%) пациентов.

Группу сравнения составили 40 детей в возрасте 10,4 (5,4; 17,1) года, из них 22 (55%) девочки. Статистически значимой разницы по полу и возрасту между группами детей с поллинозом и группой сравнения не выявлено.

Все больные с поллинозом были рандомизированы на 4 группы по 40 человек для получения сублингвальной, эндоназальной, парентеральной (подкожное введение) или комбинированной АСИТ (сублингвальной и парентеральной). Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 2. Статистически значимой разницы в выявлении той или иной нозологии в группах с различным методом АСИТ не обнаружено.

#### Основные результаты исследования

##### Допплерометрическая оценка эффективности АСИТ

До начала АСИТ кровотоков в подъязычных слюнных железах у больных поллинозом не удалось зарегистриро-

**Таблица 2.** Общая характеристика детей с поллинозом в сравниваемых группах

Показатели	Аллергенспецифическая иммунотерапия			
	Парентеральная	Сублингвальная	Комбинированная	Эндонозальная
Возраст, лет	11,8 (5,7; 16,2)	10,9 (5,9; 16,9)	11,6 (6,5; 16,8)	10,7 (6,8; 16,7)
Девочки, абс. (%)	9 (23)	8 (20)	12 (30)	13 (33)
Риноконъюнктивальный синдром, абс. (%)	40 (100)	40 (100)	40 (100)	40 (100)
Бронхиальная астма (пыльцевая сенсibilизация), абс. (%)	7 (17,5)	10 (25)	6 (15)	11 (27,5)
Атопический дерматит, абс. (%)	3 (7,5)	5 (12,5)	4 (10)	4 (10)
Круглогодичный аллергический ринит, абс. (%)	13 (32,5)	9 (22,5)	8 (20)	14 (35)
Пищевая аллергия, абс. (%)	6 (15)	7 (17,5)	5 (12,5)	4 (10)

**Таблица 3.** Показатели кровотока в подъязычных слюнных железах в группах до и после аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

Показатель		Здоровые дети, n = 40	Дети с поллинозом							
			АСИТ							
			Парентеральная, n = 40		Сублингвальная, n = 40		Комбинированная, n = 40		Эндонозальная, n = 40	
			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

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей внутри групп в динамике. Оценку значимости изменений средних величин проводили при помощи парного  $t$ -критерия Стьюдента; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении медианных показателей кровотока больших слюнных желез у детей с поллинозом и детей группы сравнения при помощи  $t$ -критерия Стьюдента. PSV — пиковая систолическая скорость, EDV — конечная диастолическая скорость, IR — индекс резистентности, S/D — систоло-диастолическое соотношение.

вать в силу очень низких уровней изучаемых параметров, в связи с чем их величины были приняты равными нулю. При этом у всех детей группы сравнения кровотоков измеряли при помощи каждого из используемых доплерометрических параметров: пиковой и систолической скорости, индекса резистентности, систоло-диастолического соотношения (табл. 3).

После проведения иммунотерапии нарастание доплерометрических показателей подъязычных слюнных желез отмечено на фоне сублингвальной, парентеральной и комбинированной АСИТ. Ни у одного из пациентов, получавших АСИТ эндонозально, кровотоков по-прежнему не определялся (см. табл. 3).

При сравнительном анализе данных повторной доплерографии подъязычных слюнных желез между группами было выявлено, что статистически значимо более высокие значения по всем исследуемым параметрам, 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 медианные значения оказались значимо выше таковых и в группе здоровых детей ( $p = 0,046$ ). Данные доплерографии в группе детей, получавших АСИТ комбинированным методом, были сопоставимы с таковыми в группе здоровых детей.

#### Клиническая оценка эффективности АСИТ

При сравнительном анализе частоты регистрации положительного эффекта АСИТ в зависимости от метода ее проведения было установлено, что наименее эффективным методом АСИТ оказался эндонозальный (табл. 4). В данной группе пациентов АСИТ оказалась неэффективной в 45% случаев ( $n = 18$ ). Наиболее эффективным методом АСИТ оказался сублингвальный, где процент неудовлетворительного результата составил 15%. У пациентов, получавших АСИТ комбинированным и парентеральным методом, эффективность терапии была сходной, положительный результат был отмечен у 29 (72,5%) и 30 (75,0%) пациентов соответственно ( $p = 0,029$ ).

#### Сравнительный анализ клинической и доплерометрической оценки эффективности АСИТ

Исследование параметров кровотока у пациентов с положительным эффектом курса АСИТ сублингвальным методом показало, что в подъязычных железах значения всех параметров значимо превысили показатели группы здоровых детей: PSV — 4,9 против 3,9 соответственно ( $p = 0,039$ ), EDV — 1,8 против 1,3 ( $p = 0,045$ ), IR — 0,6 против 0,5 при норме 0,6–0,7 ( $p = 0,035$ ), S/D — 2,8 против 2,5 ( $p = 0,047$ ).

**Таблица 4.** Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) у детей с поллинозом

Эффективность	АСИТ			
	Парентеральная, n = 40	Сублингвальная, n = 40	Комбинированная, n = 40	Эндонозальная, n = 40
Положительный	29 (72,5)	34 (85,0) <i>p</i> = 0,029*	30 (75,0)	22 (55,0) <i>p</i> = 0,041*
Отличный	2 (5,0)	7 (18) <i>p</i> = 0,036*	3 (7,5)	0 <i>p</i> = 0,018*
Хороший	14 (35,0)	19 (47,5)	15 (37,5)	12 (30,0)
Удовлетворительный	13 (32,5)	8 (20,0)	12 (30,0)	10 (25,0)
Неудовлетворительный	11 (27,5)	6 (15,0)	10 (25,0)	18 (45,0)

Примечание. \* — в сравнении со всеми остальными группами.

У 6 (15%) больных, получавших АСИТ сублингвальным методом без положительного эффекта, все показатели доплерографии подъязычных желез в динамике 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 объема выборки.

При повторном исследовании данных доплерографии подъязычных желез в группе детей, получавших АСИТ комбинированным способом с положительным эффектом, также отмечались статистически более высокие показатели кровотока в подъязычных железах в сравнении с показателями группы здоровых детей по параметрам PSV (4,5 против 3,9 соответственно; *p* = 0,047) и EDV (1,7 против 1,3 соответственно; *p* = 0,039).

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 статистических различий выявлено не было.

Сравнительный анализ доплерографических характеристик пациентов, получавших АСИТ методом эндонозального введения (IV группа), до и после лечения вне зависимости от эффективности терапии продемонстрировал отсутствие визуализации кровотока в подъязычной железе. Таким образом, средние показатели кровотока при доплерографии подъязычных слюнных желез у детей, у которых АСИТ оказалась эффективной, были статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения, что, по всей видимости, объясняется активацией кровотока в подъязычных слюнных железах и косвенно свидетельствует об усилении местного иммунного ответа.

Учитывая, что IR является основным уголнезависимым показателем гемодинамики, что может быть использовано в качестве предиктивного метода оценки эффективности АСИТ при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах, продемонстрировавших

наиболее значимые приросты показателей кровотока после курса АСИТ, среди остальных показателей кровотока был выбран именно он. Выявлено, что при значении  $IR \geq 0,6$  в подъязычных железах вне зависимости от метода проведения АСИТ (за исключением эндонозального) среди детей, получавших АСИТ парентеральным, сублингвальным и комбинированным методами (*n* = 120), эффективность терапии (от отличной до удовлетворительной) составила 93,0%, что позволяет использовать данный показатель как предиктивный маркер эффективности АСИТ. Данные представлены в табл. 5.

#### Нежелательные явления

В ходе исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с проведением АСИТ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Установлено, что регистрация повышенных (от средних значений по группе здоровых детей) показателей кровотока в подъязычных слюнных железах свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Так, нарастание значения 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. Это должно обеспечить своевременное назначение превентивной фармакотерапии поллиноза, а в дальнейшем, вероятно, позволит определять необходимость последующих курсов АСИТ, что, соответственно, снизит частоту обострений поллиноза, экомомические расходы на неоправданное лечение данной категории пациентов, а также будет способствовать повышению комплаентности пациентов.

##### Обсуждение основного результата исследования

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

**Таблица 5.** Частота регистрации положительного эффекта при сублингвальном, парентеральном и комбинированном методах в зависимости от показателей индекса резистентности (IR) кровотока в подъязычных слюнных железах после курса аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

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

Примечание. \* — *p* < 0,05.

элиминационного режима и др. [7]. Основным методом оценки эффективности проводимой АСИТ является оценка степени тяжести и частоты возникновения клинических реакций на причинно-значимые аллергены, а также необходимости использования симптоматической терапии для купирования симптомов [6].

До настоящего момента не разработаны какие-либо дополнительные способы оценки эффективности АСИТ, существование которых облегчило бы ведение больных поллинозом и, соответственно, способствовало своевременному назначению адекватного объема фармакотерапии для контроля заболевания и снижения частоты обострений.

Авторами настоящей статьи было выдвинуто предположение о возможности использования доплерографии подъязычных слюнных желез как дополнительного метода оценки будущей эффективности АСИТ в силу анатомического расположения органа, а также высокой чувствительности к метаболическим и физиологическим изменениям [11–13]. Следует отметить, что ранее подобные исследования не проводились. Авторами было показано, что у всех детей с поллинозом до курса АСИТ кровотока в подъязычных слюнных железах практически не регистрировался, что, по всей видимости, связано с отеком диффузно расположенной интрапаренхиматозной лимфоидной ткани и, как следствие, с нарушением кровотока. Установлено, что после курса АСИТ сублингвальным, парентеральным или комбинированным методом (сублингвально + парентерально) кровотока достоверно улучшается по сравнению с исходными показателями и сопоставим или даже выше средних значений в группе сравнения. При этом средние показатели при доплерографии подъязычных слюнных желез у детей, у которых АСИТ оказалась эффективной, были статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения, что, по всей видимости, объясняется активацией кровотока в подъязычных слюнных железах, что косвенно свидетельствует об усилении местного иммунного ответа. Полученные данные дают основание использовать доплерографию подъязычных слюнных желез в качестве дополнительного способа оценки будущей эффективности АСИТ, в связи с чем авторы видят необходимость дальнейших исследований в этой области для разработки, во-первых, более четких критериев нормальных показателей у здоровых

детей и, во-вторых, предиктивных критериев эффективности АСИТ у детей с поллинозом.

### Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести небольшой объем обследованных групп, а также длительность исследования в рамках одного курса АСИТ. Более того, в настоящем исследовании не проводился анализ взаимосвязи показателей доплерографии подъязычных слюнных желез с сопутствующими аллергическими болезнями, поскольку они, будучи причиной постоянного аллергического воспаления, могут изменять состояние слюнных желез. Также не проводился анализ взаимосвязи показателей доплерографии подъязычных слюнных желез с данными лабораторных исследований (например, с уровнем общего IgE), а также со спектром причинно-значимых аллергенов, в том числе бытовых и эпителиальных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Допплерография подъязычных слюнных желез является легко воспроизводимым, неинвазивным методом диагностики с минимальной лучевой нагрузкой и может быть использована как способ определения эффективности проводимой АСИТ (за исключением эндоназального метода).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Намазова-Баранова Л. С.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V. / АО «Санофи-авентис групп», ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. *Бронхиальная астма у детей*. — М.: Медицина; 2003. — С. 320. [Balabolkin I.I. *Bronkhial'naya astma u detei*. Moscow: Meditsina; 2003. p. 320. (In Russ).]
2. *Аллергия у детей: от теории к практике* / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — С. 667. [Allergiya u detei: ot teorii k praktike. Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow: Soyuz pediatrov Rossi; 2010–2011. p. 667. (In Russ).]
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4):558–562. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
4. Bousquet J. Specific immunotherapy in asthma. *Allergy*. 1999;54 (Suppl 56):37–38. doi: 10.1111/j.1398-9995.1999.tb04438.x.
5. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23(5):224–230.
6. Луцин И.С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль*. — М.: Фармус Принт; 1998. — С. 322. [Gushchin I.S. *Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'*. Moscow: Farmus Print; 1998. p. 322. (In Russ).]
7. Volterrani A, Simonelli M, Canitano N, et al. Sublingual immunotherapy in allergic children: results of a clinical and immunological follow-up. *J Allergy*. 2000;63(55):174.
8. Денисов А.Б. *Слюна и слюнные железы*. — М.: Издательство РАМН; 2006. — 372 с. [Denisov A.B. *Slyuna i slyunnye zhelezy*. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2006. 372 p. (In Russ).]
9. Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с поллинозом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 155–161. [Torshkoeva RM, Namazova-Baranova LS, Muradova OI, et al. Allergen-specific immunotherapy in children with pollinosis. *Current pediatrics*. 2014;13(1):155–161. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.927.
10. Freu JA. Economic aspects of allergic asthma and specific immunotherapy (SIT). *J Expressions*. 1996;4:6.
11. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, et al. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol*. 2003;13(5):964–975. doi: 10.1007/s00330-002-1586-9.
12. Синельников Р.Д. *Атлас анатомии человека*. Том 2 / Под ред. Синельникова Р.Д., Синельникова Я.Р. — М.: Медицина; 1996. — С. 28–29, 232–234. [Sinel'nikov R.D. *Atlas anatomii cheloveka*. V. 2. Ed by Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R. Moscow: Meditsina; 1996. p. 28–29, 232–234. (In Russ).]
13. Kontis TC, Johns ME. *Anatomy and physiology of the salivary glands*. In: Bailey BJ, editor. *Head and neck surgery-otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 531–539.