

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ НА ОТРУТУ ПЕРЕТИНЧАСТОКРИЛИХ (ООНОВЛЕННЯ 2024 РОКУ)



Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Інсектна алергія на отруту перетинчастокрилих (ІАП) проявляється широким спектром симптомів, які можуть бути як помірними (наприклад, шкірні симптоми), так і небезпечними для життя (зостління та зупинка серця). У більшості пацієнтів діагностика ІАП не викликає труднощів, але може бути складною в пацієнтів з подвійним, позитивним і негативним, результатом тесту. Результати тестів іноді можуть вводити в оману, оскільки пацієнти з високою активністю шкірних тестів і високими рівнями специфічного імунoglobуліну Е (slgE) не обов'язково мають ризик розвитку тяжких системних реакцій (СР) на укуси, і навпаки: пацієнти зі слабкопозитивними або навіть негативними результатами тестів можуть мати СР. Пацієнти мають бути навчені правильно застосовувати аптечку для невідкладної допомоги на випадок повторної реакції на укус. Водночас усім пацієнтам із середньотяжкими й тяжкими реакціями варто проводити алергеноспецифічну імунотерапію з отрутами перетинчастокрилих (ОІТ), оскільки вона є безпечною та високоефективною. ОІТ також може розглядатися для пацієнтів з генералізованими шкірними симптомами, якщо такі реакції значно погіршують якість їхнього життя.

Укуси перетинчастокрилих комах є найпоширенішою причиною анафілаксії в дорослих у Європі [1]. Основними клінічними проявами ІАП є великі локальні реакції (ВЛР) у місці укусу та СР. ВЛР визначають як набряк, що перевищує 10 см у діаметрі та триває довше 24 годин [2]. СР можуть мати різний ступінь тяжкості. Легкі СР включають генералізовані шкірні симптоми, як-от кропив'янка, ангіоневротичний набряк або почервоніння. До середньотяжких реакцій належать набряк гортані, задишка, нудота, запаморочення й падіння артеріального тиску. Анафілактичний шок, зостління та/або зупинка серця чи дихання є ознаками тяжкої СР.

Клінічний анамнез реакцій, шкірні проби та визначення slgE до отрути перетинчастокрилих залишаються основою діагностики в разі ІАП. Молекулярна діагностика ІАП усе ще розвивається й наразі має обмежене застосування. Деякі відповідні перехресні алергени бджіл і ос, як-от *Api m 12*, а також *Ves v 3* та *6*, до сьогодні недоступні для рутинної діагностики. Крім того, чутливість доступної панелі алергенів бджолої отрути (*Api m 1, 2, 3, 5* і *10*), особливо *Api m 1*, є низькою – 72% [3] і 57-62% [4, 5] відповідно. Тест активації базофілів виявився корисним для пацієнтів

з подвійно позитивними [6, 7] або негативними результатами [8]. Однак він має бути виконаний протягом 2 днів після забору крові та потребує спеціальних технічних навичок, оскільки аналіз не є автоматизованим. Тому цей тест усе ще не набув широкого застосування. Аналіз на інгібування IgE є простішим у виконанні й може бути корисним для розрізнення перехресної реактивності та справжньої подвійної сенсibilізації [9, 10], хоча інгібування САР має певні недоліки з погляду технічної процедури та витрат [11]. Для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжких СР зазвичай визначають рівень базальної триптази сироватки крові.

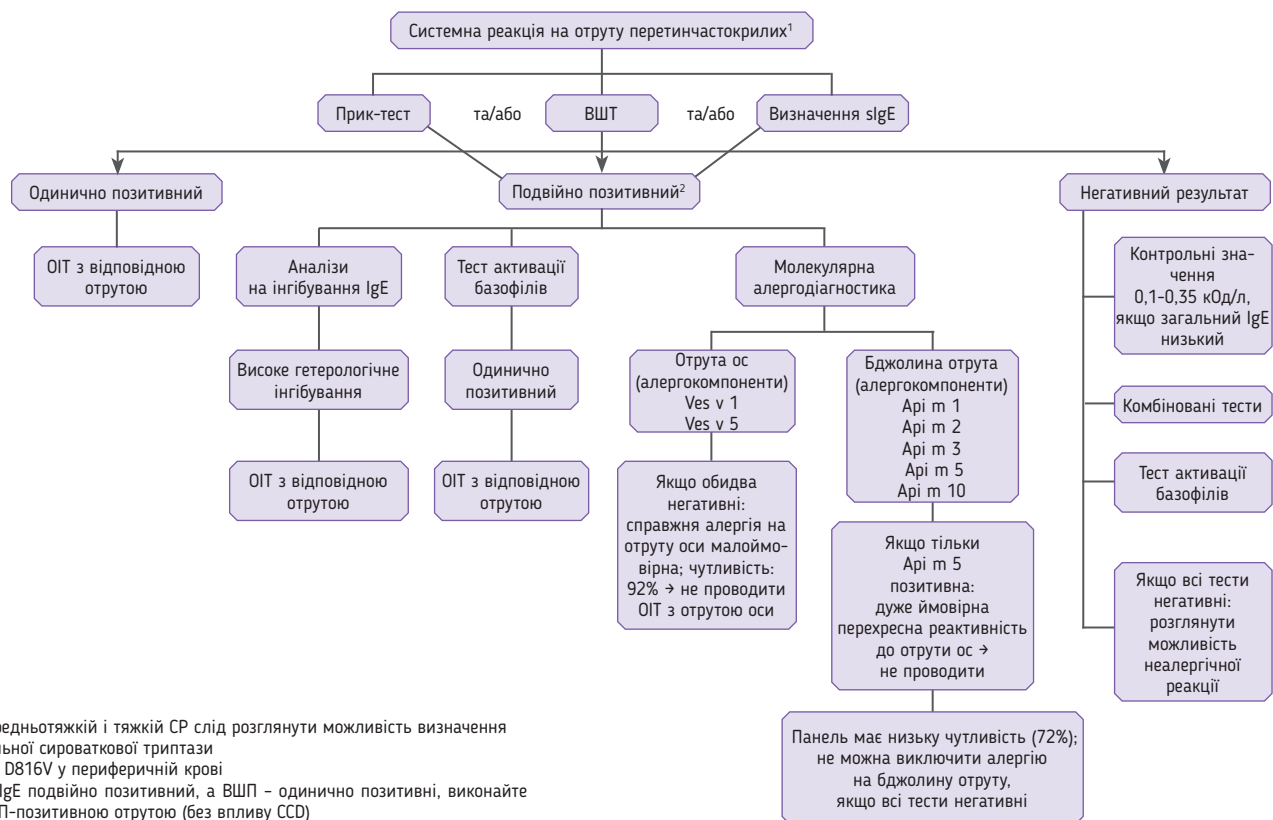
Останні дані вказують на те, що підвищений рівень триптази переважно пов'язаний з наявністю мутації KIT p.D816 і α -триптаземії [12]. Важливо, що 196 із 285 (69%) пацієнтів з мутацією KIT p.D816 мали нормальний рівень триптази [13]. Ці дані свідчать, що крім визначення рівня триптази пацієнти мають бути обстежені на наявність KIT p.D816V з використанням високочутливого алей-специфічного ПЛР-тесту, який дає змогу діагностувати клональні порушення тучних клітин. Доступні тести та підходи до вирішення діагностичних завдань наведено на рисунку 1.

Єдиним методом лікування, що потенційно може запобігти подальшому розвитку СР, є ОІТ, котра, як повідомляється, є ефективною в 77-84% пацієнтів, які отримували ОІТ з алергеном отрути медоносної бджоли, та в 91-96% пацієнтів, які отримували отруту ос [14]. Настанови Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) щодо ОІТ були опубліковані 2018 року [14]. Вони мали на меті надати науково обґрунтовані рекомендації щодо застосування ОІТ. Зокрема, ОІТ показана дітям і дорослим з виявленою сенсibilізацією та СР, які перевищують генералізовані шкірні симптоми.

ОІТ також рекомендовано дорослим пацієнтам з СР, що обмежуються генералізованими шкірними симптомами, якщо якість життя через них значно погіршена. У пацієнтів з рецидивними, проблемними ВЛР також можливе зменшення тривалості та розміру майбутніх ВЛР. Від моменту публікації настанови з'явилася низка даних, що сприяли полегшенню проведення процедур ОІТ: після десятиліть дебатов у європейському багатоцентровому дослідженні було переконливо продемонстровано, що застосування β-блокаторів або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) не призводить до ескалації системних небажаних явищ під час ОІТ і не збільшує СР. Окрім того, ці препарати не впливають на ефективність ОІТ [15]. У контексті подвійної ОІТ бджолою отрутою й отрутою ос одночасне введення обох отрут також визнано

безпечним у великій серії випадків [16]. Алгоритм лікування, представлений на рисунку 2, ґрунтується на рекомендаціях настанов.

Першим кроком у діагностиці ІАП є шкірні прик-тести, внутрішньошкірні тести (ВШТ) та/або визначення специфічних сироваткових ІgЕ до отрути перетинчастокрилих. Ці тести можна комбінувати для підвищення чутливості. Якщо тести є позитивними до одного виду отрути, слід розпочати ОІТ з відповідною отрутою. Якщо sIgE є подвійно позитивним, а ВШТ – одинично позитивним, треба проводити ОІТ з отрутою, яка є позитивною до ВШТ, оскільки на ВШТ не впливають CCD (перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти). У разі подвійної позитивної реакції можуть бути проведені аналізи реципрокного ІgЕ-інгібування, тест активації базофілів або молекулярна алергодіагностика. Визначення ІgЕ до CCD MUXF3 на відміну від використання при множинній сенсibilізації до пилку або харчових продуктів обмежено. Оскільки CCD різні за вмістом в отруті комах, чутливість тесту MUXF3 є низькою та становить 52%. Крім того, наявність ІgЕ до CCD не виключає справжньої подвійної сенсibilізації [6]. Молекулярна діагностика ІАП наразі має обмежене застосування, оскільки не всі відповідні алергени доступні. Однак, якщо обидва тести, Ves v 1 і 5, є негативними, алергія на отруту осі мало ймовірна [17]. Чутливість наявної панелі алергенів бджолої отрути є низькою. Використовуючи цю панель, неможливо діагностувати



¹ При середньотяжкій і тяжкій СР слід розглянути можливість визначення

- базальної сироваткової триптази
- KIT p. D816V у периферичній крові

² Якщо sIgE подвійно позитивний, а ВШП – одинично позитивні, виконайте ОІТ з ВШП-позитивною отрутою (без впливу CCD)

Рис. 1. Діагностика алергії на отруту перетинчастокрилих

або виключити алергію на бджолину отруту повністю, але моносенсибілізація до Api m 5 може вказувати на перехресну реактивність до отрути ос. Окрім того, було показано, що тест активації базофілів має нижчий ризик виявлення подвійної сенсибілізації. Однак у разі тяжкої СР і чітких подвійно позитивних результатів тесту треба провести тест активації базофілів

з обома отрутами. Якщо загальний IgE низький (<30 кОд/л), рівень sIgE від 0,10 до 0,35 кОд/л можна вважати позитивним. Якщо всі тести негативні, слід розглянути можливість неалергічних реакцій, як-от панічна реакція. Важливо, що в пацієнтів з низьким рівнем загального IgE тести можуть бути негативними, навіть за тяжкої СР.

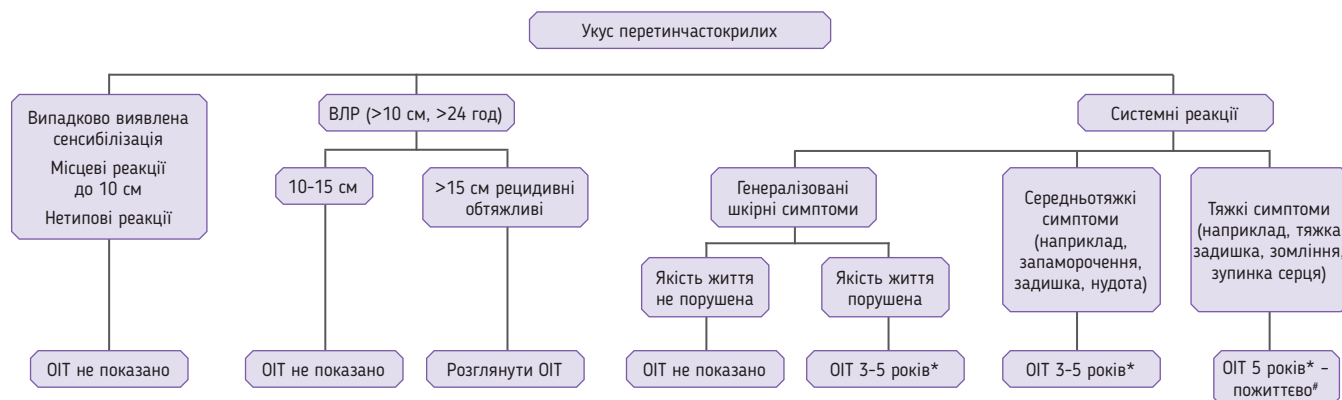


Рис. 2. Адаптований алгоритм лікування на підставі рекомендацій ЕААСІ щодо імунотерапії отрутами перетинчастокрилих [14]

Примітки. * Враховуйте особливі умови: серцево-судинні й органоспецифічні автоімунні хвороби мають бути стабілізовані; терапія інгібіторами АПФ та/або β-блокаторами може бути збережена [15]. Протипоказання до ОІТ: гостре злоякісне захворювання, мультисистемне автоімунне захворювання, вік до 5 років, вагітність; ОІТ також може проводитися в пацієнтів з алергією на отрути високого ризику з ремісією злоякісної хвороби та в дітей віком до 5 років, якщо дитина буде схильна до співпраці. У дітей може бути достатнім лікування протягом 3-5 років.

Причини для довічної імунотерапії (основні чинники ризику рецидиву) [14]: алергія на бджолину отруту з високим ступенем ризику, дуже тяжкі реакції на укуси перетинчастокрилих, системні побічні ефекти під час проведення імунотерапії.

Література

1. Worm M., Moneret-Vautrin A., Scherer K., et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014; 69 (10): 1397-1404.
2. Bilo B.M., Rueff F., Mosbech H., Bonifazi F., Oude-Elberink J.N. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005; 60 (11): 1339-1349.
3. Arzt L., Bokanovic D., Schrautner C., et al. Questionable diagnostic benefit of the commercially available panel of bee venom components. *Allergy*. 2017; 72 (9): 1419-1422.
4. Sturm G.J., Hemmer W., Hawranek T., et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (1): 247-248.
5. Korosec P., Valenta R., Mittermann I., et al. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 671-673.
6. Sturm G.J., Jin C., Kranzelbinder B., et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e20842.
7. Bokanovic D., Arzt-Gradwohl L., Schwarz I., et al. Possible utility of basophil activation test in dual honeybee and vespid sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (1): 392-394.
8. Korosec P., Erzen R., Silar M., Bajrovic N., Kopac P., Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (11): 1730-1737.
9. Straumann F., Bucher C., Wuthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 123 (3): 268-274.
10. Caruso B., Bonadonna P., Severino M.G., et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy*. 2007; 62 (5): 561-564.
11. Quercia O., Cova V., Martini M., et al. CAP-inhibition, molecular diagnostics, and total IgE in the evaluation of Polistes and Vespula double sensitization. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 177 (4): 365-369.
12. Šelb J., Rijavec M., Eržen R., et al. D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148 (2): 621-626.
13. Korošec P., Sturm G.J., Lyons J.J., et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy*. 2024. doi: 10.1111/all.16084.
14. Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G., et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73 (4): 744-764.
15. Sturm G.J., Herzog S.A., Aberer W., et al. Beta-blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy*. 2021; 76 (7): 2166-2176.
16. Čerpes U., Arzt-Gradwohl L., Schrautner C., et al. Simultaneous up-dosing of bee and vespid venom immunotherapy is safe. *Allergy*. 2020; 75 (3): 721-723.
17. Korosec P., Valenta R., Mittermann I., et al. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of Vespula venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (5): 1406-1408.