

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИНСЕКТ АЛЕРГИЯ

Жилещите насекоми, които причиняват алергични реакции, принадлежат към разред Hymenoptera. Индивидите, ужилени от тези насекоми могат да имат различни клинични прояви – от нормални локални симптоми до тежки системни реакции, които изискват незабавно лечение с адреналин. Анафилаксията в резултат на ужилване може да доведе до смърт, поради което хората с анамнеза за системна реакция след ужилване трябва да бъде допълнително изследвани и лекувани. Анамнезата за системна реакция към ужилвания от насекоми и наличие на имуноглобулин E (IgE) към специфични отрови от насекоми, определени чрез кръвни или кожни тестове, са критерии за прилагане на имунотерапия с отрова, която модулира имунната система, за да намали чувствителността на реципиента към съответната отрова. Всички индивиди с анамнеза за системна реакция към ужилвания от насекоми трябва да бъдат снабдени с автоинжектор с адреналин и обучени в мерки за избягване на контакта, за да се предотврати бъдещо ужилване.



г-р Елена Петкова

Клиника по алергология, УМБАЛ „Александровска“, гр. София

Сенсибилизацията към насекоми се определя от наличието на специфична свръхчувствителност към отровата на насекомите, която е най-често IgE медирана и се доказва чрез кожен тест или *in vitro* анализ. Алергията към отрова от насекоми се изразява в развитието на клинична реакция, последваща едно или повече ужилвания, която е по-голяма, отколкото би се очаквала в общата популация и е резултат от специфична сенсибилизация към тази отрова.

Характеристика на жилещите насекоми

Жилещите насекоми, които причиняват алергични реакции, принадлежат към разред Hymenoptera, който съдържа три важни от медицинска гледна точка семейства: Aridae, Vespidae и Formicidae^[1]. Семейство

Aridae включва мегоносни пчели, земни пчели и потни пчели, семейство Vespidae включва жълти якета, жълти стършели, плешиви стършели, истински стършели и хартиени оси, а семейство Formicidae включва огнена мравка, скачаща мравка и мравка жетвар.

Клинични симптоми

Реакциите към ужилвания от насекоми се разделят най-общо на локални и системни. Повечето ужилвания от насекоми предизвикват нормални преходни локални реакции, характеризирани се с болка, подуване и зачервяване, които обикновено продължават от няколко часа до няколко дни и отзвучават постепенно, дори без лечение.

Нежеланите реакции при ужилвания могат да бъдат алергични или неалергични, с локални или системни

прояви. Някои локални реакции са IgE медиранни, с интензивно и продължително локално уплътняване и оток на мястото – обширни локални реакции (large local reactions, LLR). Те настъпват при около 5-25% от хората^[2] и представляват абнормно големи локализиращи реакции, съседни на мястото на ужилване от Hymenoptera. Въпреки че понякога се появява бързо, подуването обикновено се увеличава в рамките на 6 до 12 часа след ужилването, прогресира за 24 до 48 часа и отшумява след 3 до 10 дни. Няма универсална дефиниция за LLR, но индурацията често е по-голяма от 10 cm в диаметър и може да обхваща целия крайник (пресичайки ставни линии). Тези реакции представляват къснофазови IgE-свързани възпалителни отговори към алергените в отровата на жилещите насекоми (venom allergen). Те не представляват целулит, въпреки че може да се наблюдават лимфангитни ивици. Като цяло не са опас-

Ключови думи:

ужилване от насекоми, инсект алергия, анафилаксия, кожен тест, имунотерапия



НОВИНИ

ни, но могат понякога да причинят компартмент синдром в някои анатомично ограничени места, както и компрометиране на дихателните пътища, ако ужилването настъпи в областта на орофаринкса^[3,4].

Системните реакции (SR) обикновено са IgE медиранни и се проявяват с различни симптоми от множество органи^[5]. Кожните симптоми могат да включват сърбеж, зачервяване, уртикария и ангиоедем. Респираторните симптоми включват стридор, бронхоспазм и диспнея, а стомашночревните – коремни крампи, гадене, повръщане и диария. Сърдечносъдовите симптоми и признаци обикновено са свързани с хипотония и може да включва замаяност, синкоп или кардиоогенен шок. Кардиалната анафилаксия може да причини аритмии или симптоми и признаци на остра коронарна недостатъчност или инфаркт на миокарда. Това се дължи на високата концентрация на мастоцити в близост до коронарните артерии и сърдечни проводни влакна^[6]. Синдромът на Кунис или алергична стенокардия е свързан с настъпване на миокардна исхемия и представлява появата на симптоми и признаци на стенокардия, съвпадаща с остра алергична реакция и се съобщава след ужилване от *Hymenoptera*^[7].

Системна реакция след ужилване от насекомо се съобщава при 3% от възрастните и 1% от децата в САЩ^[8]. В Европа разпространението на системни реакции, дължащи се на жилещи насекоми е

0.3-7.5%^[9]. В САЩ ежегодно настъпват най-малко 40 фатални реакции на ужилване^[10,11], а във Великобритания техният брой е около 20 фатални случая^[12]. Пациентите с предходна системна реакция към ужилване

са с около 30-65% риск за последваща системна реакция след бъдещи ужилвания^[10]. По-голямата част от смъртните случаи настъпват при възрастни хора и са в резултат от циркулаторен колапс. Turner и сътр.^[13] обобщават данните за 535 смъртни случая от жилещи насекоми, които показват, че 80-90% от фаталните случаи са настъпили при мъже на средна възраст 50-60 години. Половината от фаталните реакции, които възникват в резултат на алергична реакция след ужилване от насекоми са при хора без анамнеза за реакция на ужилване^[10]. Изглежда има по-висок риск от системна реакция в случаите на множество ужилвания по едно и също време или последователни ужилвания (в рамките на седмици или месеци)^[14]. Рискът намалява до известна степен с времето, но остава 20 до 30% в продължение на десетилетия^[15]. Има значително по-висока честота на системни реакции сред пчеларите, отколкото при общата популация. Честотата и/или тежестта на алергичните реакции към ужилвания също се влияе и от фактори, различни от клиничната анамнеза. Нивото на свръхчувствителност (кожен тест или серумен IgE) е свързано с честотата, но не и тежестта на реакцията. Сенсibiliзирани лица с ниски нива на общи IgE (≤ 50 kU/L) са с по-висок риск от тежки реакции^[16]. Повишено ниво на базалната серумна триптаза (BSL), едновременната употреба на антихипертензивни лекарства и нарастващата възраст са свързани с повишен риск от по-тежки анафилактоични реакции при ужилване.

Докладвани са и необичайни реакции, като невропатии, гърчове, бъбречна недостатъчност (с рабдомиолиза), серумна болест и

Сезонът на АЛЕРГИИТЕ



„Хората все още мислят само за COVID“, каза д-р Марк Корбет, президент на Американския колеж по алергия, астма и имунология. „По този начин се пропуска началото на пролетните алергии, така че симптомите могат да се промъкнат незабелязано, докато състоянието не се обостри. Един от най-важните инструменти за борба с пролетните алергии е да изпреварим симптомите“, посъветва той. „Започването на приема на лекарства две до три седмици преди появата на клиничната картина е печеливша стратегия. Важно е да се знае, че поради изменението на климата симптомите може да започнат дори по-рано от нормалното“.

Както COVID-19, така и пролетните алергии могат да причинят симптоми като кашлица, умора и главоболие. Но COVID, особено вариантът на Omicron, води повече до назална конгестия, хрема, кихане, постназален дренаж и симптоми на инфекция на синусите, с температура, докато алергиите рядко причиняват треска. Важно е да се знае причинителят за алергията, за да можете да се лекува адекватно. Посещаването на алерголог в началото на сезона е от основно значение.

хеморагични епизоди, включително метрорагия^[17]. Тези реакции са предимно токсични и със забавено начало, но механизмът на много от тях не е известен. Има описани случаи на подобни на серумна болест реакции след ужилване, които се свързват с наличието на специфични за отровата IgE, но механизмът на тези реакции и рискът от анафилаксия са неизвестни^[18]. Случаи на студова уртикария и анафилаксия, предизвикана от студ, са също съобщавани след ужилвания от насекоми, обикновено без анафилаксия^[19,20]. Системните реакции трябва да се разграничават от токсичните реакции или реакции на тревожност (често субективни симптоми без обективни признаци). Видът и времето на поява на симптомите, наличието на обективни признаци и отговорът към лечението може да помогне за изясняване на естеството на реакцията. Измерването на серумната триптаза в началото на реакцията може да осигури доказателство за анафилаксия, ако нивата са повишени или значително повишени спрямо изходното ниво^[21,22]. Наличие на подлежащо мастоцитно нарушение се докладва при 1-8% от пациентите с алергия към Нумептерга в Европа и 2% в САЩ^[23]. Тези пациенти обикновено имат повишени базални нива на BST (>11.4 ng/ml) и може да развият по-тежка анафилаксия, дори след първото ужилване. Те могат да развият тежка хипотония и загуба на съзнание без кожни прояви и са с по-висок риск от смъртност след ужилване от Нумептерга^[10].

Рискови фактори за тежки реакции

Някои рискови фактори могат да

изложат индивида на повишен риск от тежка анафилаксия или смърт в резултат на ужилване от насекомо. Анамнезата за анафилаксия без кожни симптоми (като уртикария или ангиоедем) е рисков фактор за тежка реакция при бъдещо ужилване^[24]. Възраст >45 години, мъжки пол, множество или последователни ужилвания, хронично сърдечносъдово заболяване и анамнеза за преходна много тежка анафилактоична реакция са също рискови фактори за по-нататъшна анафилаксия^[2].

Диагностика на инсект алергия

Диагнозата се основава на анамнезата и идентифициране на специфични IgE към конкретното насекомо чрез кожен тест или in vitro тестове. Те се препоръчват само при пациенти с анамнеза за анафилаксия при ужилвания или лица >16 години с дифузни кожни реакции^[8]. В случай, че тестовете с убождане са отрицателни се препоръчва провеждане на интрадермални кожни тестове при прогресивно нарастващи концентрации до положителен кожен тест или до достигане на концентрация от 1 µg/ml^[8]. Кожната проба с отрова е положителна при 70-90% от пациентите с клинична анамнеза за алергия от ужилване на Нумептерга, но около 25% от пациентите реагират само на 1 µg/ml интрадермален кожен тест^[10]. Ако кожният тест е отрицателен, трябва да се извършат in vitro тестове, които при положителен резултат потвърждават диагнозата. Нивата на специфични IgE антители към отровата не са предиктивен фактор за тежестта на алергичната реакция към ужилване^[25]. Ако както кожните,

така и in vitro тестовете са отрицателни при пациент с анамнеза за анафилаксия след ужилване, кожно изследване трябва да се повтори след 6-12 седмици. Има някои пациенти, при които тестването с цели екстракти от отрова не може да идентифицира причината за алергията. Около 4-6% от пациентите с анамнеза за системна реакция към ужилвания от Нумептерга имат отрицателни кожни и in vitro тестове за цяла отрова от Нумептерга^[26]. Друг проблем е, че някои пациенти са сенсibiliзирани към множество отрови от Нумептерга^[27]. In vitro тестовете с рекомбинантни протеини на отровата могат да предоставят информация за това дали алергията към множество различни отрови се дължи на кръстосана реактивност на IgE към подобни протеини от отрова, или има истинска двойна сенсibilизация към уникални протеини в различни видове отрова.

Лечение

Поддържащите грижи при неусложнени локални реакции след ужилване включват студени компреси и перорални антихистамини. Уртикарията се лекува с перорални антихистамини. Студени компреси, орални антихистамини, локални стероиди с висока ефективност, нестероидни противовоспалителни средства за болка, и орални стероиди за по-обширните и персистиращи отоци са подходящо лечение за LLR.

При анафилаксия първият избор на лечение е приложението на интрамускулен адреналин, който обикновено е инжектира в бедрото и може да са необходими допълнителни дози. Трябва да бъде оказана спешна медицинска помощ. Пациентът трябва

да се постави в легнало положение с повдигнати крака^[10]. На пациентите с хипотония се влива изотонична интравенозна течност. Кислород се прилага при ниска кислородната сатурация, а бронходилататорно лечение при персистиращ бронхоспазм, може да са необходими и интубация и механична вентилация. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за продължителна или рецидивираща анафилаксия. На пациентите, приемащи бета-адренергичен блокер, които имат хипотония трябва да се предписва глюкагон^[10].

Имуноterapia с отрова от насекомо (Venom Immunotherapy, VIT)

Важно е да се знае, че единствено пациентите, които са имали системна алергична реакция при ужилване от насекомо са показани за допълнителни изследвания за преценка за провеждане на VIT. Пациентите с положителни резултати трябва да бъдат консултирани относно възможността за VIT. VIT е високо-ефективно лечение, при което в организма се въвеждат малки количества от алергена и чрез постепенно увеличаване на концентрацията на прилаганата отрова се постига модулиране на имунната система, при което индивидът става по-малко чувствителен. За насекомите от разред Нупепортега се използва VIT с чиста отрова. Смесената VIT с представителите на семейство Vespidae (vespid VIT) е 95-100% ефективна за предотвратяване на системни реакции при бъдещи ужилвания, докато VIT с пчелна отрова е по-малко ефективна – около 77%^[27].

VIT има подобен профил на безопасност като имуноterapiaта с аеро-алергени. Системни симптоми при провеждане на VIT се срещат при 5-15% от населението по време на първите седмици от лечението и обикновено са леки^[2].

Схемите на VIT могат да варират, но обикновено индивидът получава подкожни инжекции по стандартна схема всяка седмица, докато се постигне поддържащата доза. След достигането ѝ пациентите получават месечна терапия в продължение на поне 1 година. След това поддържащият интервал се удължава на всеки 6-8 седмици^[2]. VIT обикновено се прилага в продължение на 3-5 години^[27]. Пациентите, нуждаещи се от поддържаща терапия за >5 години, може да получават VIT на интервали от 12 седмици^[8]. При някои хора, като например пациентите с алергия към медоносни пчели, VIT трябва да се прилага постоянно. Пациентите с мастоцитно разстройство или тези, които са получили системна реакция по време на VIT, също може да се нуждаят от лечение >3-5 години^[2]. Също така, има схеми, които осигуряват по-бързо достигане на поддържащо дозиране, като например бърза и свръх бърза (rush и ultra-rush), при които поддържащата доза може да се постигне в рамките на дни, но това е свързано с по-висок риск от системна реакция към VIT^[8].

Специфичната отрова, използвана за лечение, зависи от анамнезата за вида на живещото насекомо, причинило реакцията. Въпреки това, тъй като много пациенти не са в състояние да идентифицират специфичния вид насекомо, се обсъжда дали лечението с VIT трябва да включва всички отрови с положителни тестове или само тази от най-ве-

роятното насекомо. Използването на in vitro тестване с рекомбинантни компоненти на отровата може да помогне за разрешаването на този проблем в бъдеще. Въпреки че този анализ все още не е стандартизиран, базофил активационният тест (BAT) може да бъде от полза при определяне дали VIT е успешна за постигане на протективен имуноен отговор^[27]. Към момента, становището на Европейската академия по алергология и клинична имунология (EAACI) е, че провокацията с ужилване е най-надеждният метод и златен стандарт за мониториране на ефективността на VIT и се използва за идентифициране на онези индивиди, които не са защитени при поддържаща доза от 100 µg^[27].

Противопоказания за провеждане на VIT

Работната група на EAACI определя няколко абсолютни противопоказания за VIT: лошо контролирана астма, активни аутоимунни заболявания, активни злокачествени заболявания, деца на възраст под 2 години и синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)^[28]. Лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и бета-блокери не е противопоказание за VIT^[27], както и предшестващите сърдечностови заболявания, дори при пациенти в напреднала възраст^[27].

Идентифициране на рисковите фактори за анафилаксия

Съществуват противоречиви мнения относно това дали пациентите,

приемащи бета-блокери или ACE инхибитори, може да имат известен повишен риск от анафилаксия, тъй като може по-слабо реагират на лечението с адреналин и да изискват повторна доза. Въпреки това, понастоящем практичните препоръки на Съвместната работна група на САЩ съветват, че пациенти, нуждаещи се от бета-блокери или ACE инхибитори, трябва да продължат VIT, тъй като ползите от VIT надвишават риска от тежки реакции при ужалвания от Hymenoptera^[8]. Отровата на медоносната пчела е свързана с по-висок риск за реакция по време на фазата на изграждане на VIT и има по-ниска степен на защита от бъдещи реакции на ужалване (85% за медоносна пчела срещу 96% за смесена отрова от везпиг).^[29] Пациенти, които не са били защитени с обичайната поддържаща доза от 100 µg от медоносна пчела или отрова от медоносна пчела, са били защитени, когато поддържащата доза е била увеличена до 200 µg^[29].

Индивидите с клонално мастоцитно заболяване или повишени изходни нива на триптаза също могат да бъдат изложени на повишен риск от тежки реакции при провеждане на VIT или ужалвания от Hymenoptera^[8]. BST трябва да се измерва след пълното преминаване на реакцията при всички пациенти с анафилаксия след ужалвания от Hymenoptera, обикновено около 4-6 седмици след реакцията. Пациенти с ниво на BST >11.4 ng/ml трябва да бъдат оценени за наличие на подлежащо заболяване на мастоцитите, като ниво на BST от 20 ng/ml или по-високи са второстепенен критерий за диагностициране на клонална болест на мастоцитите. Пациентите с повишени нива на BST също имат по-висок риск от системни реакции към VIT и повишен риск

от неуспешно лечение с VIT^[10]. Около 15% от пациентите с мастоцитно заболяване имат системни реакции към ужалвания от Hymenoptera, но отрицателни тестове за IgE към отрова^[26]. Въпреки това пациентите с мастоцитоза и данни за алергия към ужалвания от Hymenoptera трябва да получат VIT^[27]. ■

Книгопис:

- Perkins J, Yates A. Allergy to Stinging Insects: Diagnosis and Management. EMJ European Medical Journal, July 2018.
- Golden D, "Insect allergy," Adkinson NF et al., Middleton's allergy: Principles and practice (2014).
- Golden D, Kelly D, Hamilton R, Craig T. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1371e1375.
- Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:334e337.
- Brown S. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:371e376.
- Muller U. Cardiovascular disease and anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7:337e341.
- Ridolo E, Olivieri E, Montagni M, Rolli A, Senna G. Type I variant Kounis syndrome secondary to wasp sting. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:79e81.
- Golden D, Demain J, Freeman T. et al. Stinging insect hypersensitivity. A practice parameter update 2016. Ann Allergy Asthma Immunol 118 (2017) 28e54.
- Bilo B, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: Clinical implications. Clin Exp Allergy. 2009;39(10):1467-76.
- Golden D. Anaphylaxis to insect stings. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35(2):287-302.
- Jerschow E et al. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(6):1318-28.
- Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4(4):285-90.
- Turner P et al. Fatal anaphylaxis: Mortality rate and risk factors. JACI In Practice. 2017;5(5):1169-78.
- Pucci S et al. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. Allergy. 1994;49(10):894-6.
- Reisman R. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-stinging reactions. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:335e339.
- Sturm G, Heinemann A, Schuster C, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2007;62:884e889.
- Reisman R. Unusual reactions to insect stings. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5:355e358.
- Reisman R, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. J Allergy Clin Immunol. 1989;84:331e337.
- Hogendijk S, Hauser C. Wasp sting-associated cold urticaria. Allergy. 1997;52:1145e1146.
- Wong CC, Borici-Mazi R. Delayed-onset cold anaphylaxis after Hymenoptera sting. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:77e78.
- Borer-Reinhold B, Haeblerl G, Bitzenhofer M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/ml may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. Clin Exp Allergy. 2011;41:1777e1783.
- Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria, and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:215e225.
- Bonadonna P et al. Mastocytosis and insect venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10(4):347-53.
- Stoeyesandt J et al. Over and underestimated parameters in severe hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):698-704.
- Hoffman D. Fatal reactions to hymenoptera stings. Allergy and Asthma Proc. 2003;24(2):123-7.
- Alfaya A et al. Key issues in hymenoptera venom allergy: An update. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27(1):19-31.
- Sturm G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018;73(4):744-64.
- Pitsios C et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: An EAACI position paper. Allergy. 2015;70(8):897-909.
- Rueff F et al. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. J Allergy.