

Alergija vabzdžių nuodams: diagnostika, skubioji pagalba ir ilgalaikė imunoterapija

Edita Gasiūnienė, Jūratė Staikūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vabzdžių įgėlimas, *Hymenoptera*, anafilaksija, specifinė imunoterapija.

Santrauka. Dažniausiai alergiją sukelia bičių ir vapsvų nuodai. Vabzdžių įgėlimo sukeltos reakcijos gali būti vietinės ir sisteminės. Paprastai vabzdžių įgėlimas pasireiškia dilgeline, angioedema, anafilaksija. Alergija vapsvų ir bičių nuodams yra grindžiama anamneze, klinikiniais požymiais, teigiamais odos dūrio mėginiais bei specifinio IgE prieš nuodų alergenų kraujyje nustatymu. Specifinė imunoterapija vabzdžių alergenams tęsiama trejus–penkerius metus.

Kodėl alergijos vabzdžiams problema yra aktuali? Todėl, kad nuo vabzdžio įgėlimo sukeltos alerginės reakcijos ne vienas žmogus yra miręs, kitiems dėl išplitusių reakcijų prireikia gydytis stacionare. Literatūros duomenimis, JAV 0,4–0,8 proc. vaikų ir 3 proc. suaugusiųjų jautrumas vabzdžių įkandimams yra padidėjęs [1]. 30–50 amerikiečių kasmet miršta nuo sisteminių reakcijų, dažniausiai anafilaksinio šoko po vabzdžio įgėlimo. Europos šalyse 0,8–5 proc. gyventojų yra patyrę išplitusią alerginę reakciją įgėlus vabzdžiui [2]. Alergija vabzdžių nuodams gali pasireikšti ne tik alerginėmis ligomis sergantiems žmonėms, bet ir tiems, kurie anksčiau neturėjo jokių alergi-

jos simptomų. Įgėlęs vabzdys, išskiria į žmogaus audinius baltyminės kilmės sekretą su alergenais, t. y. fermentais hialuronidaze, fosfolipaze A ir B, histaminu, lizofosfolipaze, nuodais, sukeliančiais lygiųjų raumenų spazmą.

PLĖVIASPARNIŲ BŪRIO VABZDŽIAI

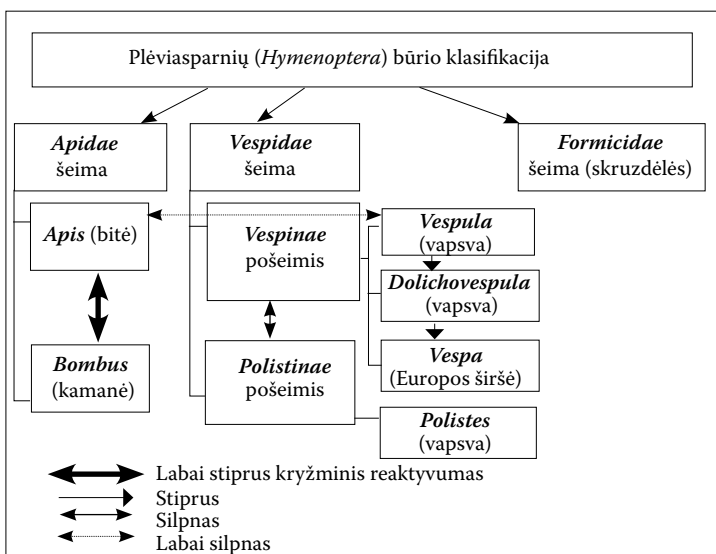
Alergines reakcijas sukelia plėviasparnių būrio (*Hymenoptera*) vabzdžiai, kurie klasifikuojami į *Apidae* ir *Vespidae* šeimas. *Apidae* šeimos vabzdžiai yra stambios, labai plaukuotos bendruomeninės bitės su ilgu straubleliu ir kamanės. Jų kūno spalva įvairi, kiekviena rūšis turi daug spalvinių formų. Lietuvoje žinomos 23 kamanių rūšys, iš jų trys įrašytos į Lietuvos raudonąją knygą. *Vespidae* šeimos vabzdžiai beveik neturi plaukelių, o turi juodos ir geltonos spalvos dryžius pilvo srityje. Ši šeima skiriama į *Vespinae* ir *Polistinae* pošeimius, turinčius skirtingą krūtinės ir pilvo jungtį. Plėviasparnių būrio klasifikacija pateikta 1 paveiksle.

Alergiją dažniausiai sukelia bitės (*Apis mellifera*) ir vapsvos (*Vespula germanica*, *V. vulgaris*), retai kitos vapsvos ir širšės, dar rečiau kamanės [3].

ALERGIJOS VABZDŽIAMS DIAGNOSTIKA

Įgėlus vabzdžiui, būtina išsiaiškinti, kokios rūšies vabzdys buvo, atkreipiant dėmesį į dydį, išvaizdą ar įgėlimo vietoje nepaliko geluonies. Alergija *Hymenoptera* vabzdžiams nustatoma pagal klinikinius požymius ir diagnostinių tyrimų duomenis.

Vabzdžių įgėlimo sukeltos reakcijos gali būti vietinės ir sisteminės. Jei įgėlimas nealergiškiems žmonėms



1 pav. Plėviasparnių būrio klasifikacija

sukelia skausmą, paraudimą, nežymų paraudimą, patinimą bei išsilaiko mažiau nei parą, tai normali vietinė reakcija į vabzdžio įkandimą. Tačiau, jei įgėlimo vietoje patinimas didesnis nei 10 cm, išlieka ilgiau nei dvi paras, žmogui sukelia diskomfortą ar netgi patinimus akių, lūpų srityje, silpnumą, karščiavimą, galvos skausmą – tai yra stipri vietinė reakcija.

Dažniausiai anafilaksiją sąlygoja E klasės imunoglobulinai (IgE) prieš nuodų alergenų, rečiau G klasės (IgG). Jos eigos sunkumas klasifikuojamas pagal Müller (1 lentelė) [3]. Diagnostika turi būti labai greita, ypač kai paciento būklė darosi nestabili.

Kartais kyla sisteminė toksinė reakcija dėl didesnės nuodų dozės, kai įkanda daugiau nei 50 vabzdžių. Nuodų komponentai hialuronidazė ir fosfolipazė pažeidžia miokardą, kepenis, krešėjimo sistemą, sukelia diseminuotą intravazalinę koaguliaciją.

Alergijos vabzdžiams neužtenka patvirtinti vien klinikiniais simptomais. Pacientai yra siunčiami pas gydytojus alergologus-imunologus atlikti specifinių tyrimų, kurie patvirtina alergiją vabzdžiams. Atliekami odos dūrio mėginiai, patvirtinantys IgE mechanizmą, arba nuodams specifinių IgE serume tyrimas [4]. Tyrimai atliekami ne anksčiau kaip dvi savaitės po alerginės reakcijos. Literatūros duomenimis, 20–50 proc. pacientų nustatomi teigiami titrai IgE antikūnų ir prieš bitės, ir prieš vapsvos nuodų alergenų. Tuo atveju tenka nustatyti, ar žmogus įsijautrinęs abiejų vabzdžių nuodų alergenams, ir reikia taikyti specifinę imunoterapiją abiejų vabzdžių nuodų alergenų vakcina, arba teigiamas rezultatas yra dėl kryžminės antikūnų reakcijos į panašius alergenų, ir pakanka gydyti tik vieno alergiją sukėlusio vabzdžio nuodų alergenų vakcina. Įsijautrinimą abiejų vabzdžių nuodų alergenams galima nustatyti naudojant rekombinantinius didžiuosius rūšinius bitės alergenų Api m1 ir vapsvos Ves v 5, nes 97 proc. bitės nuodams alergiškų žmonių turi antikūnų prieš bendrus bitės ir rekombinantinį Api m1 alergeną, 96 proc. alergiškų vapsvos nuodams žmonių turi antikūnų prieš bendrus vapsvos ir rekombinantinį Ves v 5 alergeną [5]. Jei nustatoma sIgE ir prieš Api m1, ir prieš Ves v5, patvirtinamas įsijautrinimas abiejų vabzdžių nuodams [5].

Odos dūrio mėginiai atliekami su atskiestu vabzdžių nuodų alergeno (VNA) tirpalu, pradinė koncentracija – 0,01 µg/ml. Vertinama po 15 minučių, jei susidariusi papulė ≥ 3 mm, mėginys yra teigiamas. Jei mėginys neigiamas, atliekama su 0,1, 1; 10 ir 100 µg/ml koncentracijos VNA tirpalais. Jei dūrio mėginys neigiamas, atliekamas įodinis mėginys, suleidžiama į odą dilbio srityje 0,02 ml 0,001 µg/ml VNA tirpalo. Vertinama po 15 minučių, jei papulė ≥ 5 mm, yra eritema, mėginys teigiamas. Jei mėginys neigiamas, atliekama su 0,01; 0, 1 ir 1 µg/ml koncentracijos tirpalu. Jei odos mėginiai neigiami, o alerginė reakcija buvo sunkios eigos, pakartotinis mėginių ir sIgE tyrimas atliekamas po 1–2 mėnesių.

PIRMOJI PAGALBA ĮVYKUS SISTEMINEI ANAFILAKSINEI REAKCIJAI

Vietinės ar lengvos alerginės reakcijos atveju svarbu nedelsiant pašalinti bitės geluonį, jo nespaudžiant, bet nubraukiant pincetu, netraumuojant pažeistos vietos, kad greitai neplistų į kraujotaką patekę nuodai. Esant stipriai vietinei reakcijai, reikia uždėti šaltą kompresą, tepti gliukokortikoidu tepalu, vartoti geriamųjų H1 an-

1 lentelė. Sisteminės alerginės reakcijos, įgėlus vabzdžiui, sunkumas pagal Müller

Reakcijos sunkumo laipsnis	Požymiai
1	Išplitusi dilgėlinė, niežėjimas, silpnumas, nerimas
2	Vienas iš jų bei 2 ir daugiau: angioedema, spaudimas krūtinėje, pykinimas, vėmimas, diarėja, pilvo skausmas, svaigimas
3	Vienas iš jų bei 2 ir daugiau: dusulys, švokštimas, stridoras, dizartrija, balso užkimimas, silpnumas, sumišimas, mirties ir grėsmės baimė
4	Vienas iš jų bei 2 ir daugiau: kraujospūdžio mažėjimas, kolapsas, sąmonės praradimas, nevalingas šlapinimasis, tuštinimasis, cianozė

2 lentelė. Indikacijos atlikti SIT vabzdžių nuodų alergenais

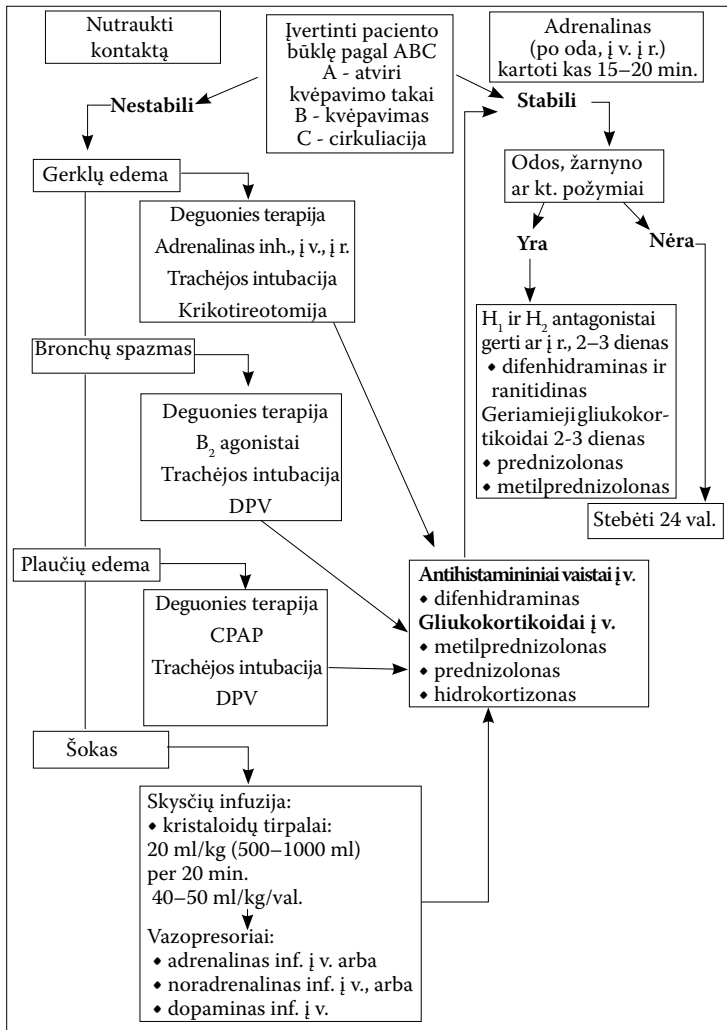
Reakcijos tipas	Diagnostiniai tyrimai (odos mėginiai, ir/ar sIgE)	SIT taikymas
Kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemų simptomai	Teigiami Neigiami	Taip Ne
Dilgėlinė, angioedema (jei yra didelė įgėlimo rizika, širdies ligos, mastocitozė, psichologiniai veiksniai, nerimas, pablogėjusi gyvenimo kokybė)	Teigiami Neigiami	Taip Ne
Vietinė alerginė reakcija (edema > 10 cm, trukmė > 24 val.)	Teigiami ar neigiami	Ne
Neįprastos (vaskulitas, nefrozė, karščiavimas, trombocitopenija ir kt.)	Teigiami ar neigiami	Ne

tihistamininių preparatų, o užsitęsęs patinimui – 50 mg prednizolono kelias dienas. Prasidėjus sistemei anafilaksinei reakcijai, gydoma simpatikomimetiniais, H1 antihistaminiais vaistais ir gliukokortikoidais.

2 paveiksle pateikiamas anafilaksinių sisteminių reakcijų pagalbos algoritmas.

Adrenaliną – svarbiausias vaistas, kurio turi būti skirta nedelsiant. Jis didina ląstelės cAMP kiekį ir taip slopina mediatorių išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių bei bazofilų. Be to, dėl jo poveikio beta adrenoreceptoriams atsipalaiduoja bronchų spazmas, didėja miokardo kontrakcija ir širdies susitraukimų dažnis. Veikdamas alfa adrenoreceptorius, didina arteriolių tonusą ir diastolinį kraujo spaudimą. Vaistas veikti pradeda greitai, bet poveikis trunka neilgai – apie 5 min. Anafilaksijos metu skiriamas injekcijomis į poodį, raumenis, veną bei infuzijos būdu. Injekcijomis į poodį bei į raumenis (į r.) vartojamas neskiestas adrenalino tirpalas 1:1000 (0,1 proc.) sušvirškiant 0,3–0,5 ml (0,3–0,5 mg), vaikams – 0,01 mg/kg. Esant reikalui, injekciją galima kartoti kas 5–10 min. 2 ar 3 kartus. Injekcijomis į veną (į v.) vartojamas 10 kartų praskiestas NaCl 0,9 proc. tirpalu adrenalino tirpalas 1:10000 (0,01 proc.). Taip praskiesto adrenalino tirpalo 1 ml yra 0,01 mg adrenalino. Švirškčiama 1–2 ar net 3 ml, vaikui – 0,01–0,05 ml/kg (0,01 mg/kg); sušvirškčiama ne greičiau kaip per 3–5 min.

Infuzijai 1 ml 1:1000 adrenalino praskiedžiamas 250 ml (1 ml bus 0,002 mg arba 2 µg adrenalino) NaCl 0,9 proc. tirpalo Lašinama nuo 1–4 µg per minutę, vaikams – 0,1–1,0 µg/kg per minutę.



2 pav. Pagalbos ištikus anafilaksijai algoritmas [10]

Nepageidaujamas adrenalino poveikis dažnesnis, kai greitai į veną suleidžiama didelė jos dozė: tai aritmijos, vainikinių arterijų spazmas, miokardo infarktas, respiracinis distresas, kraujavimas į smegenis. Vis dėlto netgi sergantiesiems širdies ir smegenų kraujagyslių ligomis adrenalino nauda anafilaksijos metu pranoksta galimą nepageidaujamo poveikio žalą.

SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Specifinė imunoterapija plėviasparnių būrio (*Hymenoptera*) vabzdžių nuodų alergenais gydomi pacientai, kurie patyrė imunoglobulino E (IgE) sukeltą išplitusią alerginę reakciją įgėlus vabzdžiui.

Specifinė imunoterapija vabzdžių nuodų alergenais yra vienintelis gydymo būdas, galintis sumažinti pakartotinės anafilaksijos tikimybę nuo 75 iki mažiau nei 5

LITERATŪRA

1. Staikūnienė J. Vabzdžių įgėlimo sukeltos alerginės reakcijos. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2010, tomas XIV, Nr.4.
2. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000; 30 (8): 1140-50.
3. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. J Allergy Clin Immunology 2004; 114 (4): 869 – 886
4. Muller U, Mosbech H. Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms, Allergy 1993; 48; 37 – 46.
5. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, Birnbaum J, Muller U et al. EAACI position paper.
6. Muller U, Johansen N, Petersen AB, Fromberg – Nielsen J at al. Hymenop-

proc. Įrodyta, kad po sėkmingos imunoterapijos kraujyje padaugėja blokuojančių IgG4 klasės antikūnų, susidaro IgE gamybą moduluojančių CD4+ T limfocitų, sumažėja mediatorių išskyrimas iš putliųjų ląstelių, bazofilų. Įrodyta, kad imunoterapijos metu alergeniui specifiniai T limfocitai tampa anergiški dėl padidėjusios IL 10 sekrecijos iš reguliuojančių T limfocitų CD4+CD25+.

Specifinės imunoterapijos taikyti negalima, kai pacientas serga sunkiomis gretutinėmis širdies, kepenų, inkstų ligomis, lėtinėmis infekcijomis, autoimuninėmis ligomis, kraujo piktybinėmis ligomis, vartoja beta adrenoblokatorių (jei nutraukus jų vartojimą, pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai didesnis už keliamą anafilaksijos, specifinė imunoterapija netaikoma, o jei dideli abu pavojai – nenutraukti beta adrenoblokatorių ir specifinę imunoterapiją taikyti stebint arterinį kraujo spaudimą ir EKG). Specifinė imunoterapija nepradedama ir nėštumo metu, o palaikomasis gydymas tęsiamas.

Itin skubus specifinės imunoterapijos protokolas, kai 100 µg nuodų alergenų palaikomoji dozė pasiekama mažiau negu per 6 val., pagreitina apsauginį specifinės imunoterapijos poveikį, sumažina nepageidaujamų reakcijų tikimybę ir yra patogus pacientui, tačiau taikomas stacionare [6, 7]. Indikacijos taikyti specifinę imunoterapiją pateikiamos 2 lentelėje.

Palaikomosios alergenų vakcinos dozės leidžiamos ambulatoriškai kas keturias savaites pirmuosius metus, po to – kas šešias savaites ir tęsiamos 3–5 metus ar ilgiau. Specifinė imunoterapija skatina vabzdžių nuodų alergenų toleravimą, bet gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, kurios dažnesnes gydant bičių nuodų alergenais, moterims ir didinant vakcinos dozę. Daugiacentrio tyrimo duomenimis, 20 proc. imunoterapiniais vaistais gydytų pacientų patyrė sisteminių reakcijų [8].

HYPENOPTERA VENOM ALLERGY: DIAGNOSIS, EMERGENCY TREATMENT AND SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

EDITA GASIŪNIENĖ, JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: insect sting, Hymenoptera, anaphylaxis, specific immunotherapy.

Summary. Hymenoptera venom allergy is most often caused by stings of the honeybee and the wasp. The most frequent clinical patterns are the large local reactions and generalized immediate type allergic reactions such as urticaria, angioedema, anaphylaxis. The diagnosis of Hymenoptera venom is based on a history, clinical symptoms, positive skin tests and the presence of venom-specific IgE serum antibodies to the respective venom. Venom immunotherapy lasting three to five years is estimated to decrease the risk of venom-related anaphylaxis rate of 75% to less than 5%.

7. Wysii M, Scheitlin T, Stadler BM, Wutrich B. Immunotherapy with aluminum hydroxide adsorbed insect venom extracts: immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. Allergy 1993; 48 (1)81-89
8. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen specific immunotherapy. 2000, 1423 - 1456
9. Mosbech H, Muller U. Side – effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. Allergy 2000(11) 1005
10. Anafilaksija. Metodinės rekomendacijos, Vilnius, 2002. 5.

tera venom allergy: analysis of dumble positivity to honey bee and Ves-pula venom by estimation of Ig E antibodies to specines-specific major allergens Api m1 and Ves v5. 2009; 64 (4) 543-550