

Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostikos savitumai: ar viskas paprasta?

DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF *HYMENOPTERA* VENOM ALLERGY: IS IT EASY?

KĘSTUTIS ČERNIAUSKAS, LAURA MALINAUSKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Plėviasparnių vabzdžių įgėlimai sukelia sisteminės alergines reakcijas iki 7,5 proc. žmonių. Tokią reakciją patyręs pacientas turi būti ištirtas, siekiant nustatyti, kokio vabzdžio nuodams jis yra alergiškas. Vienintelis gydymo būdas, galintis apsaugoti nuo gyvybei pavojingos reakcijos – specifinė nuodų imunoterapija. Sensibilizacija dažniausiai patvirtinama naudojant diagnostinius metodus, besiremiančius specifinių imunoglobulinų E nustatymu prieš grynus nuodų ekstraktus. Apie pusei pacientų aptinkama dviguba sensibilizacija, o tai sukelia dilemą, kaip parinkti tinkamą imunoterapiją. Šiame straipsnyje apžvelgiamos šiuolaikinės plėviasparnių vabzdžių alergijos diagnostikos galimybės.

Reikšminiai žodžiai: plėviasparniai, nuodai, sensibilizacija, alergeno komponentas, specifiniai imunoglobulinai E, triptazė.

Summary. Hymenoptera insect sting causes systemic allergic reactions up to 7.5 % of the population. The patient who suffered such a reaction should be tested to find out to which insect venom he is allergic. The only treatment that can protect from life-threatening reactions is specific venom immunotherapy. Sensitization is usually confirmed using diagnostic methods based on specific immunoglobulin E detection against pure venom extract. About half of the patients are diagnosed with double sensitization, which causes a dilemma in selecting the correct immunotherapy. This article reviews the current diagnostic possibilities of *Hymenoptera* venom allergy.

Keywords: hymenoptera, venom, sensitization, allergen component, specific immunoglobulin E, tryptase.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.963>

IVADAS

Vabzdžių įgėlimai ir jų nuodai yra viena dažniausių anafilaksinių reakcijų priežasčių greta vaistų ir maisto alergenų. Centrinėje Europoje yra dvi svarbiausios geliančių plėviasparnių vabzdžių šeimos, sukeliančios alergines reakcijas: *Apidea* (tikrabičių šeima), kurioms priklauso medunešės bitės ir kamanės, bei *Vespidae* (klosčiavapsvių šeima), kurioms priklauso širšės, popiervapsvės ir širšuolai. Šie vabzdžiai skiriasi savo didžiausio aktyvumo laikotarpiais, elgsena, tad ir įgėlimo aplinkybės skirtingos. Bičių įgėlimai dažnai susiję su bitininkavimu (rizikos grupei priklauso bitininkai ir jų šeimų nariai), vaikščiojimu basomis po pievas. Jų įgėlimai galimi jau ankstyvą pavasarį, nes bičių šeimos kuo puikiausiai išgyvena ilgą žiemą. Širšės gali užpulti jausdamos grėsmę savo lizdui, dažnai įgelia, kuomet, susiviliojusios prinokusiais vaisiais, maistu arba gėrimais, žmonėms valgant lauke, yra netyčiomis arba specialiai prispaudžiamos, praryjamos ir pan. Plėviasparnių vabzdžių nuodai skiriasi savo sudėtimi, todėl, ruošiantis gydyti sisteminę alerginę reakciją patyrusį pacientą nuodų specifine imunoterapija, labai svarbu tiksliai diagnozuoti, koks vabzdys įgėlė ir kurio vabzdžio nuodams pacientas yra įsijautrinęs.

Taigi, tiksli diagnostika lemia, kurio vabzdžio nuodai bus skiriami gydymui 3–5 metus, o gal net visą gyvenimą, tad netikslumo kaina būtų pernelyg didelė: tiek finansinė, tiek rizikos dėl galimų pakartotinių įgėlimų sukeltų sunkių reakcijų, jeigu gydoma ne tais nuodais. Šiame straipsnyje aptarsime aktualiausių plėviasparnių vabzdžių nuodų sukeltų alerginių reakcijų diagnostikos klausimus.

EPIDEMIOLOGIJA

Priklausomai nuo klimato sąlygų, plėviasparniai vabzdžiai įgelia nuo 56,6 iki 94,5 proc. bendrosios populiacijos. Lokalios nestiprios reakcijos, atsirandančios po įgėlimo, būna beveik visiems dėl tiesioginio nuodų poveikio putliosiosms ląstelėms ir jas supantiems audiniams. Alerginės reakcijos skirstomos į dideles vietines bei sisteminės. 2,4–26,4 proc. bendrosios populiacijos patiria dideles vietines reakcijas, kurios, nors ir nemalonios, yra nepavojingos (jeigu tik nesivysto po įgėlimo burnaryklėje). Jos pasireiškia patinimu įgėlimo vietoje, kurio skersmuo didesnis nei 10 cm ir trunka 24–48 val. Sisteminės reakcijos (SR), nuo gana lengvų išplitusių odos simptomų iki sunkiausios formos – anafilaksijos – pasireiškia 0,3–7,5 proc. įgeltųjų [1,

2]. Aprašoma, kad nuo 0,7 iki 2 proc. išsivysčiusių anafilaksijų baigiasi fatališkai, o mirtis tokiu atveju ištinka per 5–10 min. nuo įgėlimo [3, 4]. SR paprastai prasideda per 10–30 min., bet gali būti ir greitesnės (pvz., pacientams, sergantiems putliųjų ląstelių ligomis) arba lėtesnės (1–4 val.), nors pastaruoju atveju jos ne tokios grėsmingos [4, 5]. Remiantis pasauliniais duomenimis, mirties rizika, susijusi su įgėlimais, yra 0,09–0,13 milijono žmonių per metus [6].

Specifiniai imunoglobulinai E (sIgE) prieš vabzdžių nuodus nustatomi 27,1–40,7 proc. bendrosios populiacijos. Dažnai nustatoma asimptominė sensibilizacija bičių arba širšių nuodams [2]. Pastebėta, kad toks įsijautrinimas yra susijęs su didesniu bendru imunoglobulino E (IgE) kiekiu. Esant padidėjusiam bendro IgE kiekiui, sveikiems tiriamiesiems sIgE nustatomi iki 66,7 proc. atvejų [7, 8]. Visa laimė, kad dauguma įsijautrinusių vabzdžių nuodams žmonių nepatiria gyvybei pavojingų simptomų po įgėlimo. Beje, tokios reakcijos dažnesnės suaugusiems asmenims nei vaikams. Nustatyta, kad rizika patirti didelę vietinę reakciją, esant įsijautrinimui, buvo 9,5 karto didesnė, lyginant su neįsijautrinusiais asmenimis, tačiau sIgE tyrimas nepadeda numatyti galimos reakcijos intensyvumo ir pobūdžio. Daugumoje atvejų (43,6 proc.), esant sIgE kraujyje, prieš nuodus išsivysto didelė vietinė reakcija ir tik 5,3 proc. – SR, o pusė tokių žmonių išvis nepatiria jokios reakcijos po įgėlimo [9]. Taigi, nors daliai pacientų, anksčiau nepatyrusių SR, sIgE aptikimas gali būti svarbus, kol kas nėra galimybių išskirti tą populiacijos dalį, kurią reikėtų aktyviai gydyti. Išimtis galėtų būti tik sisteminė mastocitoze sergantys sensibilizuoti pacientai, kurie dar nėra patyrę SR. Jiems sensibilizacija visada yra kliniškai reikšminga [10].

Bitininkams statistika yra kiek kitokia. Šiai grupei žmonių lokalių reakcijos būna apie 38 proc., o SR – 14–43 proc. [11].

PATOGENEZĖ

Pagrindinis mechanizmas, kurio pagrindu išsivysto alergija, yra I tipo padidėjusio jautrumo reakcija, nulemiama sąveikos tarp nuodo alergeno ir sIgE, prisitvirtinusio prie didelio afiniškumo FcεRI receptorių, esančių ant putliųjų ląstelių ir bazofilų. Įvykus pakartotiniam kontaktui su alergenu, įvyksta putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija, prouždegiminių medžiagų sekrecija (histaminas, proteazės, citokinai, prostaglandinai). Šis imunologiškai aktyvių medžiagų mišinys ir nulemia alergijos simptomus jau įsijautrinusiam žmogui. SR gali būti lengva (generalizuoti odos simptomai, dilgėlinė arba angioedema), vidutinio sunkumo (pvz., dusulys arba silpnumas, virškinamojo trakto simptomai) arba sunki (sąmonės netekimas, anafilaksinis šokas, kvėpavimo arba širdies sustojimas) [12]. Simptomų intensyvumą gali sustiprinti tokie rizikos veiksniai,

kaip putliųjų ląstelių ligos, fizinis aktyvumas, vyriškoji lytis ir vyresnis amžius [13].

Vis tik kai kurie pacientai, turintys gana didelius sIgE kiekius, gali nereaguoti į įgėlimą, o pacientai su žema arba kiek didesne nei slenkstinė sIgE koncentracija, gali patirti gyvybei pavojingą reakciją. Manoma, kad alerginės reakcijos klinikai svarbi ir komplemento sistemos aktyvacija [14]. Galimos ir kitos padidėjusio jautrumo reakcijos po įgėlimo: III tipo (sukeliamos imuninių kompleksų) arba IV tipo (lėtai besivystančios) [15].

KOKŲ PACIENTĄ TIRTI DĖL GALIMOS ALERGIJOS?

Atsižvelgiant į galimą imunologinį mechanizmą, tirti reikia pacientus, kurių simptomai būdingi I tipo padidėjusio jautrumo reakcijai, nes tik tokiu atveju galimas specifinis gydymas. Lygiai dėl tos pačios praktinės priežasties netiriami žmonės, kurie nėra patyrę alerginės SR: esant asimptominei sensibilizacijai bei buvusioms lokalioms reakcijoms, specifinis gydymas arba adrenalino automatinis švirkštiklis nereikalingas [16, 17]. Vienintelė išimtis yra pacientai, patiriantys dažnas vietines reakcijas, dėl kurių jiems apribotas darbingumas (tai labiau susiję su profesiniais veiksniais: bitininkai, šiltnamių darbuotojai). Po buvusių netipinių arba toksinių reakcijų, seruminės ligos alergologinis tyrimas nesuteiks papildomos informacijos apie pakartotino įgėlimo riziką [2].

DIAGNOSTIKA

Paciento ištyrimui svarbi buvusios alerginės reakcijos klinika bei specifinės sensibilizacijos nustatymas *in vivo* ar *in vitro* testais.

Anamnezė

Anamnestinis buvusios SR patvirtinimas nulemia, ar imamas diagnostinių veiksmų. Reikalinga išsami anamnezė apie įgėlimo laiką, įgėlimų skaičių, vietą, simptomus, jų išsivystymo greitį, sunkumo laipsnį ir taikytą gydymą. Įvertinami individualūs rizikos veiksniai: putliųjų ląstelių ligos, vartojami vaistai, širdies ir kraujagyslių sistemos ir kitos ligos, dažnų įgėlimų pavojus [13, 16, 18]. Vienas iš anamnezės tikslų yra vabzdžio kaltininko identifikacija. Deja, dauguma pacientų, o kartais ir gydytojų, negali atskirti vabzdžio rūšies, tad dažniausiai tenka pasikliauti diagnostiniais testais (jei pacientas atneštų jam įgėlusį negyvą vabzdį, tuomet entomologų pagalba būtų galima identifikuoti kaltininką).

Tyrimai

Tyrimas rekomenduojamas praėjus dviem savaitėms po SR. Jeigu pirminiai tyrimai neigiami, būtina juos kartoti po 4–6 savaičių [19].

Sensibilizacijai nustatyti galima atlikti alerginius odos mėginius arba kraujo tyrimais nustatyti sIgE prieš vabzdžių nuodus arba prieš jų komponentus.

Pulmonologija ir alergologija

Nenustačius sIgE odos mėginiais arba kraujo tyrimais, imunoterapija neskiriama.

Odos mėginiai

Šie mėginiai nesudėtingi, tačiau dažniausiai jie įmanomi tik centruose, kurie užsiima specifine imunoterapija. Priežastis paprasta – dažnai tik šios įstaigos turi nuodų preparatus mėginiams atlikti. Alerginio odos dūrio mėginio jautrumas yra apie 64 proc., o kartu atliekant ir įodinius mėginius, jautrumas padidėja iki 94 proc. [18]. Taigi, įodiniai mėginiai yra jautresni, bet jie atliekami esant neigiamam odos dūrio mėginiui dėl mažos, bet visgi galimos alerginių SR rizikos. Odos mėginius reikėtų atlikti praėjus bent dviem savaitėms po reakcijos, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų rezultatų dėl tikėtinio refrakterinio periodo, galimo odos jautrumo sumažėjimo dėl laikinos putliųjų ląstelių desensibilizacijos [20]. Tuo pat metu galima atlikti įodinius mėginius su skirtingų plėviasparnių nuodais [18]. Svarbu žinoti, kad nėra koreliacijos tarp reakcijos sunkumo ir odos reaktyvumo laipsnio [21].

Specifinių IgE nustatymas

Lietuvoje dažniausiai naudojamas tyrimas nuodų alergijai nustatyti yra kraujo sIgE tyrimas. Kaip ir odos mėginių atveju, klinikinė svarba įvertinama derinant tyrimo atsakymą su anamneze, o nustatomų sIgE kiekis nekoreliuoja su buvusios reakcijos sunkumu. sIgE matavimas gali būti atliktas praėjus 1–6 savaitėms po buvusio įgėlimo. Įvykus reakcijai, kraujo sIgE koncentracija pakinta labai nežymiai, o ankstesnė rekomendacija tirti sIgE ne anksčiau nei po dviejų savaičių rėmėsi pastebėjimu, kad tik praėjus vienai savaitei po įgėlimo stebimas sIgE vabzdžių nuodams padidėjimas. Maksimali koncentracija išlieka apie keturias savaites, o vėliau pradeda mažėti ir per vienerius metus grįžta į pradinį lygį [22]. Neigiamas testas gali turėti dvi priežastis: anafilaksiją nulėmę sIgE yra audiniuose ir kraujyje yra labai maži sIgE kiekiai arba buvo pernelyg ilgas laikotarpis po paskutinio įgėlimo [20]. **Esant neigiamam tyrimo rezultatui, svarbu atkreipti dėmesį į tai, kokia tyrimo metu naudota apatinė sIgE įvertinimo riba, atliekant serologinį tyrimą.** Dažniausiai apatinė slenkstinė riba, nuo kurios sIgE tyrimas vertinamas kaip teigiamas, yra 0,35 kUA/l. Jeigu naudojamas tyrimo metodas leidžia nustatyti sIgE nuo 0,1 kUA/l, derinant su įvykusios reakcijos klinika, galima teigti, kad tai yra kliniškai svarbus įsijautrinimas [20].

Monosensibilizacija ir dviguba sensibilizacija

Tyrimo atsakymas turi nulemti, kurio vabzdžio nuodu taikyti specifinę imunoterapiją, bet dažnai išskylanti problema – dviguba sensibilizacija [2]. Tais atvejais, kai pacientas negali identifikuoti įgėlusio vabzdžio, o rezultatai teigiami su keliais nuodais, kyla iššūkių pasirenkant gydymą. Klinikinėje praktikoje taip nutinka

dažnai – apie 50 proc. atvejų. Dviguba sensibilizacija gali būti paaiškinama keliais fenomenais: tikra alergija, kryžminės reakcijos arba asimptomė sensibilizacija, bet tik pirmuoju atveju gydymas skiriamas abiem nuodais. Ekstraktais paremtų diagnostinių metodų pagrindinis trūkumas yra komplikuoata diferenciacija tarp pirminio ir kryžminių alergenų [23]. Dėl klaidingo tyrimo įvertinimo gali būti paskirta netinkama specifinė imunoterapija abiem nuodais, o tai susiję su didesne gydymo kaina, nepageidaujamų reiškinių rizika ir tikimybe sukelti naują sensibilizaciją [24].

Keliems nuodams įsijautrinimas nustatomas dėl šių priežasčių: 1) randami sIgE prieš kryžmiškai reaguojančias angliavandenių determinantes (anti-CCD); 2) yra įsijautrinimas nuodų komponentams, kurie, nors ir aptinkami skirtinguose nuoduose, priklauso tai pačiai baltymų šeimai bei pasižymi dideliu aminorūgščių sekos homologijos laipsniu; 3) tikra sensibilizacija skirtingiems nuodams.

Anti-CCD

Dauguma nuodų alergenų yra glikoproteinai, turintys angliavandenių liekaną – alfa-1,3 fukozę, prijungtą prie N-glikaninės dalies (angl. *cross-reacting carbohydrate determinants, CCD*). Ši baltymo dalis yra labai imunogeniška, sukelianti kryžmines reakcijas tarp labai skirtingų šaltinių baltymų. Anti-CCD IgE klasės antikūnai neretai nustatomi esant dauginiam įsijautrinimui (polisensibilizacijai) žiedadulkėms ir skirtingų rūšių vabzdžių nuodams [23]. Įdomiausia tai, kad šie antikūnai neturi įtakos klinikinių simptomų išsivystymui. Pavyzdžiui, paciento, alergiško žolių žiedadulkėms, serumo IgE reaguoja su Phl p 4 komponentu (tai vienas iš alergenų komponentų, randamų motiejuko žiedadulkėse), taip pat reaguoja ir su Api m1, bitės nuodų komponentu, nors pacientas nėra įsijautrinęs bičių nuodams [25]. Taigi, šios kryžmiškai reaguojančios angliavandenių determinantės, neturinčios įtakos simptomams, gali nulemti atsitiktinius laboratorinius radinius (asimptominė sensibilizacija) ir apsunkinti tikslių tikrojo alergeno nustatymą. Dalis dvigubo įsijautrinimo bičių ir širšių nuodams yra nulemtos būtent anti-CCD antikūnų. Kita vertus, nustačius anti-CCD, nėra paneigiama tikra alergija vabzdžių nuodams.

Vabzdžių nuodų komponentų tyrimo svarba

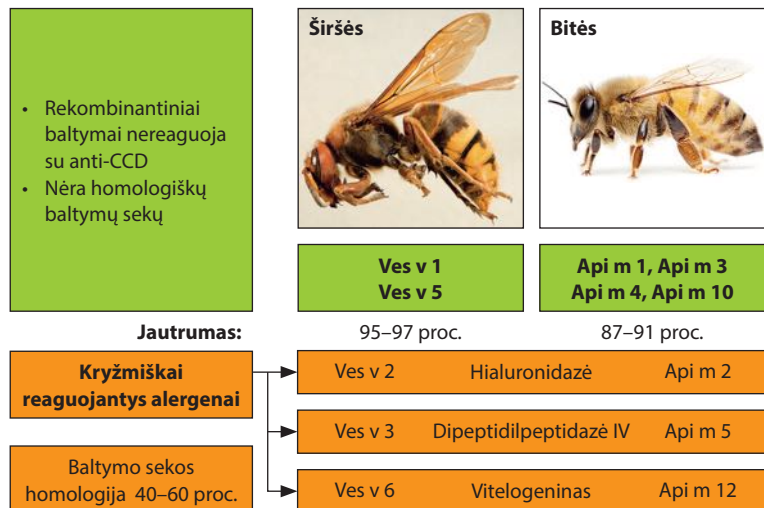
Vabzdžių išskiriami nuodai yra mišinys, susidedantis iš baltymų, peptidų, aminorūgščių, fosfolipidų, cukrų, biogeninių aminų, feromonų ir vandens (iki 80 proc.). Geriausiai ištirtinėti yra bitės nuodai. Juose yra nustatyti mažiausiai 133 baltymai ir peptidai [26]. Nuoduose yra vazoaktyviųjų aminų: histamino, sukeliančio skausmą, niežėjimą, mažinančio arterinį kraujospūdį; dopamino ir katecholaminų, pasižyminčių stipriu vietiniu citotoksiniu poveikiu, kuris stiprėja esant

dauginiams įgėlimams [27]. Feromonai svarbūs bičių komunikacijai apie kylantį pavojų ir gynybos poreikį, skatina kitus tos pačios šeimos vabzdžius pulti ir gelti.

Nuodų alergenai yra fermentai ir glikoproteinai, kurių molekulinis svoris svyruoja nuo 3 iki 200 kDa. Alergenus, aptinkamus nuoduose, galime suskirstyti į didžiuosius (jiems alergiški daugiau kaip 50 proc. nuodams įsijautrinusių pacientų) ir mažuosius. Pasaulio sveikatos organizacijos Alergenų nomenklatūros komitetas yra patvirtinęs metodiką, kaip klasifikuoti visus žinomus alergenus. Alergeno pavadinimui naudojama vabzdžio genties ir rūšies, iš kurios alergenai išskirti, pavadinimas bei suteikiamas numeris, pagal tai, koku eiliškumu jis buvo identifikuotas.

Todėl bičių nuodų komponentai trumpinami Api m (lot. *Apis mellifera*), širšių Ves v (lot. *Vespula vulgaris*). Iš bičių nuodų išskirta ir užregistruota 12 alergenų komponentų, juos galima aptikti oficialioje alergenų nomenklatūros duomenų bazėje. 11 iš jų yra aptinkami nuoduose (Api m 1–10 ir Api m12), o dvi alergenų izoformos yra gaminamos liaukose, išskiriančiose bičių pienelį (Api m 11a (0101) ir Api m 11b (0201)). Iš širšių nuodų yra išskirti penki komponentai [17]. Pastaraisiais metais proteomikos tyrimais pavyko identifikuoti įvairius potencialius alergenų, netgi ir tuos, kurių kiekiai nuoduose labai nedideli [28]. Identifikuoti penki svarbiausi bitės nuodų alergenai: Api m 1 (fosfolipazė A2), Api m 2 (hialuronidazė), Api m 3 (rūgštinė fosfatazė), Api m 5 (dipeptidilpeptidazė IV) ir Api m 10 (ikarapinas), kuriems sensibilizacija nustatoma atitinkamai 57–97 proc., 47,9–52,2 proc., 49,6–50 proc., 58,3–61,7 proc. ir 61,8–72,2 proc. populiacijos [20]. Įdomu, kad savybė indukuoti sIgE sintezę nepriklauso nuo nuode esančio alergenų komponento kiekio, pvz., bitės nuoduose daugiausia (40–60 proc. sausosios masės) yra melitino (Api m4) – peptido, pasižymintio hemolitininiu ir kardiotoksiniu poveikiu, tačiau tai yra mažasis alergenai, nes jam įsijautrinusių dalis tarp alergiškų bitės nuodams žmonių nesiekia 50 proc. Api m 2 arba Api m 5 sudaro vos daugiau nei 1–2 proc. nuodo masės, bet yra priskiriami didiesiems alergenams [15]. Kita vertus, komponento priskyrimas mažiesiems alergenams nereiškia, kad jis nėra svarbus individualiam pacientui.

Kamanių nuodai panašūs į bitės nuodus, pasižymi ryškiu kryžminiu reaktyvumu (dėl šios priežasties asmenys, alergiški kamanių nuodams, gydomi bitės nuodų imunoterapija) [29]. Panašiai yra ir tarp klosčiavapsvių rūšių. Jų bendras pagrindinis alergenai – antigenas 5 (Ves v 5), kurio randama gausiai beveik visų klosčiavapsvių nuoduose. Dauguma jų turi ir



1 pav. Pirminės sensibilizacijos ir kryžminių reakcijų žymenys (naudojant rekombinantinius alergenų)

kitą svarbų komponentą – fosfolipazę A1 (Ves v 1). Įsijautrinimas Ves v 1 komponentui tarp širšių nuodams alergiškų žmonių yra 33,3–54 proc., o Ves v5 – 84,5–100 proc. [25, 30]. Tačiau nuoduose yra ir panašūs alergenų komponentai, galintys nulemti kryžmiškumą tarp nuodų (1 pav.) – tai dipeptidilpeptidazė IV, vitelogeninas ir hialuronidazė [23].

Svarbių alergenų aptikimas, jų reikšmės ir įsijautrinimo nustatymas sudarė sąlygas atsirasti molekulinei arba dar vadinamai komponentinei alergijos diagnostikai (angl. CRD – *component resolved diagnosis*) [23, 25]. Naudojant CRD, nustatoma, koks konkrečiai komponentas atskiram pacientui yra svarbus. Daugėjant komerciškai prieinamų alergenų komponentų, labai pagerėjo diagnostinis CRD tikslumas, padedantis patikslinti įsijautrinimo pobūdį.

Naudojant du komerciškai prieinamus širšių nuodų alergenų komponentus Ves v 1 ir Ves v 5, sensibilizacijos diagnostinis jautrumas svyruoja 92–100 proc. ribose [30]. CRD bičių nuodų atveju yra žymiai kompleksiškesnė, tad ir jos jautrumas priklauso nuo naudojamų diagnostikų komponentų skaičiaus. Pradėjus tirti sIgE prieš Api m 1, diagnostinis jautrumas svyravo nuo 58 iki 97 proc., priklausomai nuo įtraukimo kriterijų, geografinių skirtumų ir diagnostinių sistemų. Taigi, kad ir labai svarbus, įsijautrinimo Api m 1 nebuvimas nepaneigia tikros alergijos bičių nuodams [31]. Diagnostinio rinkinio išplėtimas su Api m 3 ir Api m 10 padėtų 2/3 pacientų su neigiamais sIgE prieš Api m 1 patvirtinti įsijautrinimą (78,6 proc., palyginus su 54,0 proc.) [32]. Atsirandant galimybei kartu naudoti praktikoje Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5 ir Api m 10, diagnostinis jautrumas padidėtų iki 94,4 proc. nustatant alergiją bičių nuodams [33].

Praktinio CRD pritaikymo potencialas šiuo metu slypi tame, kad, esant dvigubai sensibilizacijai, sIgE nustatymas prieš vabzdžio rūšiai specifiskus alergenų

Pulmonologija ir alergologija

komponentus leidžia atskirti kryžminę sensibilizaciją nuo pirminės alergijos. 2 paveiksle pateikiamas galimas paciento tyrimo algoritmas po patirtos alerginės SR [20]. Labai svarbu ir tai, kad rekombinantiniai alergenai pagaminti taip, kad išlaikytų svarbius natyviniam baltymui būdingus epitopus, neturi CCD [34]. Tokiu būdu paneigiama nereikšminga sensibilizacija.

Didžiausias šiuo metu galimas naudoti CRD trūkumas – kol kas neįmanoma panaudoti potencialiai kryžmiškai reaguojančių širšių alergenų komponentų (hialuronidazės arba dipeptidilpeptidazės IV, kurie gali būti svarbūs kai kuriems pacientams) [20].

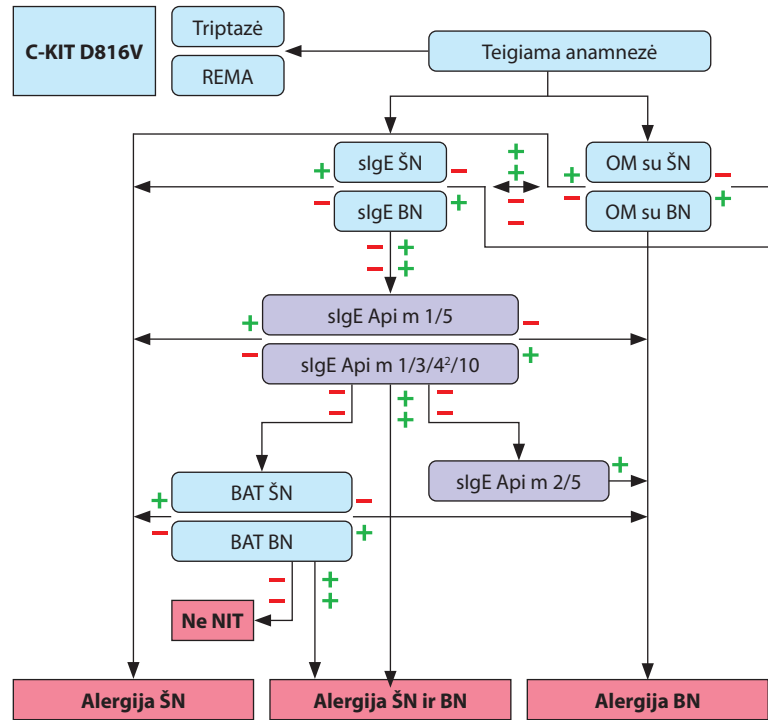
CRD puikiai tinka diferencijuojant tarp alergijos bičių ir širšių nuodams, bet situacija kitokia, kuomet kalbama apie dvigubą sensibilizaciją skirtingų klosčiavapsvių rūšių nuodams (pvz., popiervapsvių ir širšių). Bet Lietuvoje, turint omenyje širšių paplitimą, netgi nustačius sensibilizaciją popiervapsvėms, labiausiai tikėtinas pirminis alergijos šaltinis yra širšės.

Įsijautrinimo alergenų komponentams pobūdis gali būti naudojamas ir nepageidaujamų reakcijų rizikai, susijusiai su nuodų imunoterapija, įvertinti.

Nuodų preparatų, vartojamų specifinei imunoterapijai, ir vabzdžių nuodų sudėtis gali būti nevienoda. Dėl šios priežastis Api m 10 komponentui įsijautrinęs pacientas turi didesnę tikimybę patirti gydymo specifine imunoterapija nesėkmę. Tad pacientų, kurie įsijautrinę Api m 10 komponentui, gydymui turi būti naudojami nuodai, turintys didesnius ikarapino, Api m 10 kiekius [34]. O įsijautrinimas Api m 4 gali būti susijęs su alerginės reakcijos rizika alergeno dozės didinimo fazėje imunoterapijos metu [36].

Diagnostikos savitumai sergant mastocitoze

Sergant mastocitoze, kuri neabejotinai didina sunkių SR riziką, įprasti tyrimai kai kuriais atvejais gali būti nepakankamai jautrūs. Iki 15 proc. pacientų, sergančių sisteminė mastocitoze, po patirtos alerginės reakcijos alerginiai tyrimai neigiami [37]. Tokiu atveju alergijai diagnozuoti galima naudoti jau minėtą žemesnę sIgE slenksstinį dydį arba remtis komponentinės diagnostikos galimybėmis. Vieno tyrimo duomenimis, toks papildomas tyrimas gali padėti diagnozuoti dar bent 8 proc. alergiškų pacientų, sergančių indolentine mastocitoze [38]. Labai dažnai ši liga pirmą kartą nustatoma būtent po anafilaksinės reakcijos, sukeltos vabzdžių įgėlimo [39].



2 pav. Diagnostinis algoritmas atskirti dvigubą sensibilizaciją nuo monosensibilizacijos [20]

„+“ – teigiamas rezultatas, „-“ – neigiamas rezultatas; BN – bitės nuodai; cKIT D816V – dažniausiai nustatoma mutacija esant sisteminė mastocitozei; NIT – nuodų imunoterapija; OM – odos mėginiai; REMA – Ispanų mastocitozės tinklo klausimynas; ŠN – širšės nuodai.

PAPILDOMI TYRIMAI

Triptazės kiekis kraujyje

Rekomenduojama nustatyti bazinį kraujo serumo triptazės kiekį visiems, patyrusiems alerginę SR, kad būtų identifikuoti pacientai, galintys sirgti nediagnozuota putliųjų ląstelių liga. Aukštas triptazės kiekis (ypač daugiau 25 µg/ml) leidžia įtarti putliųjų ląstelių proliferacinį susirgimą ir pradėti išsamesnį ištyrimą (pvz., kaulų čiulpų biopsiją arba c-KIT mutacijos nustatymą) [17]. Pacientai su putliųjų ląstelių susirgimais ne tik turi didesnę riziką patirti SR po įgėlimo, bet ir specifinės imunoterapijos metu [17].

Bazofilų aktyvacijos testas

Bazofilų aktyvacijos testas (BAT), jeigu tik yra galimybė jį atlikti, taip pat gali padėti tais atvejais, kai yra neigiami odos mėginiai arba sIgE, kai anamnezė ir tyrimai prieštarauja vienas kitam ir esant dvigubai sensibilizacijai. Šio tyrimo metu bazofilai, gauti iš paciento kraujo, yra stimuliuojami konkrečiu alergenu ir tėkmės citometrijos metu identifikuojami specifiniai bazofilų aktyvacijos žymenys, ekspresuojami membranos paviršiuje – CD63 arba CD203. Tyrimai rodo, kad BAT gali padėti nustatyti įsijautrinimą 81 proc., kai sIgE nerandami, ir 60 proc. esant neigiamiems odos mėginiams [40, 41].

IŠVADA

Alergologinis tyrimas reikalingas visiems pacientams, patyrusiems alerginę SR po vabzdžio įgėlimo. Kompleksinių tyrimo priemonių naudojimas mažina klaidos riziką, identifikuojant vabzdį kaltininką, esant dvigubai sensibilizacijai. Tiksliai diagnostika padeda parinkti tinkamą specifinės imunoterapijos preparatą ir sumažinti riziką ateityje patirti sunkias alergines reakcijas po vabzdžio įgėlimo.

LITERATŪRA

1. Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Esteban-Lopez MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1269–78 e2.
2. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60:1339–49.
3. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39:1467–76.
4. Bilo MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019; 51(6):244–58.
5. Blank S, Bilo MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48(4):354–64.
6. Blank S, Etzold S, Darsow U, Schiener M, Eberlein B, Russkamp D, et al. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(10):2482–9.
7. Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in Hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol.* 2020; 22:11:579409.
8. Burzyńska M, Piasecka-Kwiatkowska D. A Review of honeybee venom allergens and allergenicity. *Int J Mol Sci.* 2021; 4:22(16):8371.
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13, 100472.
10. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:414–420.
11. Cichočka-Jaros E. Hymenoptera venom allergy in humans. *Folia Med Crac.* 2012; 52: 43–60.
12. Cifuentes L, Vosseler S, Blank S, Seismann H, Pennino D, Darsow U, et al. Identification of Hymenoptera venom-allergic patients with negative specific IgE to venom extract by using recombinant allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3):909–10.
13. Frick M, Muller S, Bantleon F, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E et al. rApim 3 and rApi m 10 improve detection of honey bee sensitization in Hymenoptera venom-allergic patients with double sensitization to honey bee and yellow jacket venom. *Allergy.* 2015; 70(12):1665–8.
14. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100(2):182–4.
15. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(4):852–4 e1–23.
16. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(2):287–302.
17. Hemmer W. Cross reactions between Hymenoptera venoms from different families, genera and species. *Hautarzt.* 2014; 65(9):775–9.
18. Jakob T, Muller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17:363–72.
19. Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(5):1383–9, 9 e1–6.
20. 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):1730–7.
21. Korosec P, Silar M, Erzen R, Celesnik N, Bajrovic N, Zidarn M, et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161(4):363–8.
22. Korosec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Silar M, Zidarn M, 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):1406–8.
23. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, Blank S, Ollert M. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy.* 2016; 71: 651–60.
24. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1300–7.e3.
25. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005; 60(4):443–51.
26. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992–2001. *Novartis Found Symp.* 2004; 257:116–28; discussion 28–32, 57–60, 276–85.
27. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kranke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 120:166–8.
28. Rindsjo E, Scheynius A. Mechanisms of IgE-mediated allergy. *Exp Cell Res.* 2010; 316(8):1384–9.
29. Ruiz B, Serrano P, Moreno C. IgE-Api m 4 Is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(6):355–61.
30. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy.* 1996; 51:372–7.
31. Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, et al. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol.* 2010; 47(4):799–808.
32. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, 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):247–8.
33. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1635–43.
34. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 148:261–4.
35. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018; 73(4):744–64.
36. Töro K, Borka K, Kardos M, Kristóf I, Sótónyi P. Expression and function of C5a receptor in a fatal anaphylaxis after honey bee sting. *J Forensic Sci.* 2011; 56(2):526–8.
37. Van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom

Pulmonologija ir alergologija

- hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94(2):151–9.
38. **Van Vaerenbergh M, Debyser G, Devreese B, de Graaf DC.** Exploring the hidden honeybee (*Apis Mellifera*) venom proteome by integrating a combinatorial peptide ligand library approach with FTMS. *J Proteom.* 2014;99:169–78.
39. **Vos BJPR, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG.** Fatal anaphylaxis to yellow jacket stings in mastocytosis: options for identification and treatment of at-risk patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5):1264–71.
40. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. Available online: <http://www.allergen.org/index.php> (date last accessed: 01/Mar/2022).
41. **Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al.** Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2018; 73(6):1322–30.