

Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и  
микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере  
защиты прав потребителей и благополучия человека

На правах рукописи

**САФИНА ЛЕЙСЭН ФАРИТОВНА**

**Анафилактический шок  
на ужаления перепончатокрылыми насекомыми  
(частота встречаемости, иммунодиагностика, прогнозирование)**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор Р.С.Фассахов

**Казань - 2016**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                    | <b>Стр.</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>                                                                           | 5           |
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b>                                                                                    | 6           |
| <b>ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>                                                                    | 15          |
| 1.1. Определение анафилактического шока и анафилаксии. Критерии диагностики                        | 15          |
| 1.2. Распространенность и причины развития анафилактического шока в России                         | 19          |
| 1.3. Распространенность и заболеваемость анафилаксией в различных странах мира                     | 20          |
| 1.4. Смертность от анафилаксии                                                                     | 24          |
| 1.5. Наиболее значимые причины анафилаксии                                                         | 26          |
| 1.5.1. Анафилаксия на лекарственные препараты                                                      | 26          |
| 1.5.2. Анафилаксия на ужаление перепончатокрылыми насекомыми                                       | 26          |
| 1.5.3. Другие причины анафилаксии                                                                  | 28          |
| 1.6. Методы диагностики системных аллергических реакций на ужаление перепончатокрылыми насекомыми  | 29          |
| 1.6.1. Диагностическое значение кожного тестирования                                               | 30          |
| 1.6.2. Диагностическое значение определения специфических IgE-АТ к яду перепончатокрылых насекомых | 30          |
| 1.6.3. Диагностическое значение теста активации базофилов                                          | 31          |
| 1.6.4. Диагностическое значение определения сывороточной триптазы                                  | 34          |
| <b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                    | 37          |
| 2.1. Методология и методы исследования                                                             | 37          |
| 2.2. Общая характеристика материала исследования                                                   | 40          |
| 2.3. Методы и объемы исследований                                                                  | 43          |
| 2.3.1. Анализ медицинской документации                                                             | 43          |
| 2.3.2. Определение уровня общего IgE                                                               | 43          |

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.3. Определение уровня специфических IgE-АТ                                                                                                                                            | 44 |
| 2.3.4. Количественное определение активации базофилов                                                                                                                                     | 44 |
| 2.3.5. Проточная цитометрия. Получение и представление данных                                                                                                                             | 45 |
| 2.3.6. Оценка уровня сывороточной триптазы.                                                                                                                                               | 47 |
| 2.4. Статистическая обработка результатов исследования                                                                                                                                    | 48 |
| <b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b>                                                                                                                     | 50 |
| 3.1. Частота встречаемости и этиология анафилактического шока в структуре острых аллергических реакций по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ №7» города Казани (2001-2012 гг.) | 50 |
| 3.2. Частота встречаемости и клинические проявления острых аллергических реакций на укусы перепончатокрылыми насекомыми                                                                   | 54 |
| 3.3. Анафилактический шок на укусы перепончатокрылыми насекомыми в структуре системных аллергических реакций                                                                              | 59 |
| <b>ГЛАВА IV. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ЯДАМ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ</b>                                                    | 66 |
| 4.1. Клиническая характеристика и анамнестические особенности исследуемых групп пациентов                                                                                                 | 66 |
| 4.2. Результаты специфической аллергодиагностики in vitro                                                                                                                                 | 71 |
| 4.2.1. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление пчелой (n=19)                                                                | 73 |
| 4.2.2. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление пчелой» (n=20)                                                                        | 75 |
| 4.2.3. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление осой (n=23)                                                                  | 77 |
| 4.2.4. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление осой» (n=21)                                                                          | 79 |

|                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.2.5. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым (n=10)                                                                  | 82  |
| 4.2.6. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление неидентифицированным насекомым» (n=9)                                                                           | 83  |
| 4.2.7. Сопоставление данных аллергоанамнеза и результатов тестов <i>in vitro</i>                                                                                                                                    | 85  |
| 4.3. Чувствительность и специфичность тестов лабораторной диагностики (ИФА, BASO TEST)                                                                                                                              | 90  |
| <b>ГЛАВА V. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА</b>                                                                                                                                               | 96  |
| 5.1. Обоснование возможности прогнозирования развития АШ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми у пациентов с САР I, II, III степени по данным клинического анамнеза и лабораторных исследований <i>in vitro</i> | 97  |
| 5.2. Создание прогностической модели расчета риска развития АШ при ужалениях перепончатокрылыми насекомыми                                                                                                          | 104 |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                   | 110 |
| <b>ВЫВОДЫ</b>                                                                                                                                                                                                       | 118 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>                                                                                                                                                                                    | 119 |
| <b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b>                                                                                                                                                                             | 120 |
| <b>Приложение 1.</b>                                                                                                                                                                                                | 141 |
| <b>Приложение 2.</b>                                                                                                                                                                                                | 144 |
| <b>Приложение 3.</b>                                                                                                                                                                                                | 145 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|             |                                                                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АД          | – артериальное давление                                                                                             |
| АЗ          | – аллергические заболевания                                                                                         |
| АТ          | – антитело                                                                                                          |
| АФ          | – анафилаксия                                                                                                       |
| АШ          | – анафилактический шок                                                                                              |
| БМР         | – большая местная реакция                                                                                           |
| ДАД         | – диастолическое артериальное давление                                                                              |
| ДИ          | – доверительный интервал                                                                                            |
| и-АПФ       | – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента                                                                      |
| ИГКС        | – ингаляционные глюкокортикостероиды                                                                                |
| ИФА         | – иммуноферментный анализ                                                                                           |
| ЛАШ         | – лекарственный анафилактический шок                                                                                |
| МКБ         | – международная классификация болезней                                                                              |
| ОАА         | – отягощенный аллергологический анамнез                                                                             |
| ОАР         | – острые аллергические реакции                                                                                      |
| РФ          | – Российская Федерация                                                                                              |
| САД         | – систолическое артериальное давление                                                                               |
| САР         | – системные аллергические реакции                                                                                   |
| ТАБ         | – тест активации базофилов                                                                                          |
| ВАТ         | – Basophil activation test                                                                                          |
| ЕААСІ       | – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) |
| fMLP        | – хемотаксический пептид                                                                                            |
| IgE         | – иммуноглобулины класса E                                                                                          |
| Me          | – медиана                                                                                                           |
| β-блокаторы | – бета-блокаторы                                                                                                    |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы.**

Анафилактический шок является актуальной проблемой современной медицины в связи с внезапностью и выраженностью клинических проявлений, которые могут привести к летальному исходу (Simons E. et al., 2011; Ben-Shoshan M. et al., 2011; Астафьева Н.Г. и др., 2013). Согласно статистическим данным смертность от анафилаксии составляет менее 1%, из них смертельные случаи от укусов насекомых зафиксированы с частотой от 0,03-0,48% на 1000000 человек в год (Bilo V.M. et al, 2005; Астафьева Н.Г. и др., 2013).

В связи с длительным отсутствием унифицированного определения, а также существующей проблемой гипо- и гипердиагностики этого состояния, статистические данные о частоте развития анафилаксии и анафилактического шока достаточно противоречивы в разных странах мира (Астафьева Н.Г. и др., 2011, 2013). Так, согласно результатам двух крупных систематических обзоров, частота развития анафилаксии в странах Северной Америки составила от 50-2000 эпизодов на 100000 человек в год, а в странах Европы от 1,5 до 7,9 на 100000 в год (Lieberman P. et al., 2006; Panesar S.S. et al., 2013). В Российской Федерации в доступной для анализа медицинской литературе нет данных о распространенности анафилаксии, имеются лишь единичные публикации, обобщающие накопленные сведения в отдельных специализированных клиниках о случаях установленного диагноза анафилактического шока (Решетникова И.Д., 2002; Хаитов Р.М. и др., 2002, 2005; Горячкина Л.А., 2009; Агафонова И.А., 2010). По мнению большинства исследователей, недостаточность достоверных и полных эпидемиологических данных связано с отсутствием кодировки диагноза анафилаксии в международной классификации болезней десятого пересмотра, которой пользуются в нашей стране, так и другими стандартами критерий диагностики (Астафьева Н.Г. и др., 2011, 2013).

Более полная статистика о частоте развития анафилактического шока была представлена И.Д. Решетниковой по г. Казани за период с 1992 по 2000 гг. Наиболее распространенной причиной развития анафилактического шока являлись ле-

карственные препараты (67,8%) и укусы перепончатокрылыми насекомыми (27,6%). И если данные по развитию лекарственного анафилактического шока являются предметом активного изучения (Лопатин А.С., 1983; Верткин А.Л., 2007; Whiteside M., 2011; Давыдов Ю.В., 2012; Panesar S.S. et al., 2013), то исследования частоты встречаемости в России и этиологии реакций, вызванных ужалением перепончатокрылыми, единичны. По данным зарубежных исследователей, в зависимости от климата от 56 до 94% населения хотя бы раз в жизни были ужалены перепончатокрылыми насекомыми, среди них бессимптомная сенсibilизация к яду насекомых была выявлена у 16-24% взрослых (Bilò B.M., Bonifazi F. et al., 2008). В нашей стране в разных регионах аллергия к яду перепончатокрылых встречается у 0,1-0,4% населения (Гущин И.С. и др., 2003). В значительном количестве случаев идентифицировать ужалившее насекомое по данным анамнеза невозможно (Гущин И.С. и др., 2003; Bilò B.M., Bonifazi F., 2005, 2008). В связи с этим особое значение приобретает необходимость этиологической диагностики, что определяется диагностическими возможностями тестов, в том числе тестов *in vitro*. Одним из современных методов лабораторной диагностики аллергии является тест активации базофилов, который способен выявить 1-й тип реакций гиперчувствительности к аллергену, даже если в периферической крови не удастся выявить специфические IgE-АТ (Ebo D.G. et al., 2008). В ряде исследований тест активации базофилов показал высокую чувствительность и специфичность в выявлении сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых (Sainte-Laudy J. et al., 2000; Ebo D.G. et al., 2007; Peternelj A. et al., 2009).

В связи с тем, что все острые аллергические реакции, в том числе и реакции на укусы перепончатокрылыми насекомыми характеризуются непредсказуемостью развития, актуальным является прогнозирование риска развития анафилактического шока у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Так, в работе L.M. Gober и др. (2007) показаны возможности использования теста активации базофилов с целью прогнозирования в рутинной практике врача.

По данным ряда авторов, актуальным показателем является значение базального уровня триптазы, изменение которого указывает на активацию тучных

клеток, что может улучшить прогноз риска развития тяжелых анафилактических реакций у пациентов с системными реакциями на укусы перепончатокрылыми насекомыми в анамнезе (Ruëff F. et al., 2009; Borer-Reinhold M. et al., 2011; Yavuz S.T. et al., 2013).

Таким образом, широкое распространение острых аллергических реакций, в том числе и анафилактического шока на укусы перепончатокрылыми насекомыми, диктует необходимость поиска более чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики в выявлении сенсибилизации к ядам перепончатокрылых насекомых. Современным направлением аллергодиагностики *in vitro* является возможность прогнозирования развития анафилактического шока по данным клинических и лабораторных методов обследования пациента. Вместе с тем в настоящее время, прогнозирование анафилактического шока характеризуется отсутствием комплексных подходов, использующих методы математического моделирования.

### **Степень разработанности темы исследования**

По данным Всемирной организации аллергологии, наиболее частыми причинами развития анафилаксии признаны лекарственные препараты, укусы перепончатокрылыми насекомыми и пищевые продукты (Simons F.E., 2009; Whiteside M., 2011). Вопросы распространенности, диагностики и лечения анафилаксии являются предметом пристального изучения (Lieberman P. et al., 2006; Simons E. et al., 2011; Ben-Shoshan M. et al., 2011; Panesar S.S. et al., 2013). Однако следует отметить, что к настоящему времени, Россия не участвовала ни в одном крупном международном исследовании по анализу распространенности анафилаксии.

Первое значимое исследование распространенности анафилактического шока на территории нашей страны принадлежит А.С. Лопатину. За десятилетний период (с 1970 по 1980 гг.) было зарегистрировано 520 (3,9%) случаев лекарственного анафилактического шока (Лопатин А.С., 1983).

К настоящему времени достаточно мало работ, посвященных изучению частоты встречаемости острых аллергических реакций в России, в том числе анафилактического шока, на укусы перепончатокрылыми насекомыми. В единичных



исследованиях изучалась диагностическая значимость современных тестов *in vitro* (определение специфических IgE-АТ, тест активации базофилов, определение уровня сывороточной триптазы) в выявлении сенсibilизации к ядам перепончатокрылых (Гущин И.С. и др., 2003; Федоскова Т.Г., 2008). Не разработаны алгоритмы прогнозирования риска развития анафилактического шока у пациентов с инсектной аллергией.

**Цель исследования** - изучить частоту встречаемости анафилактического шока на укусы перепончатокрылыми насекомыми, а также оценить возможности клинических и лабораторных методов диагностики и прогнозирования риска развития анафилактического шока на ужаление.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости, этиологическую структуру и место анафилактического шока на укусы перепончатокрылыми насекомыми в структуре всех острых аллергических реакций в городе Казани по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7» за период 2001-2012 гг.

2. Оценить значимость клинических (аллергологический анамнез) и лабораторных методов (определение специфических IgE-АТ, тест активации базофилов, определение уровня триптазы в сыворотке крови) в диагностике сенсibilизации к яду перепончатокрылых насекомых при системных аллергических реакциях на укусы.

3. Разработать прогностический алгоритм риска развития анафилактического шока при укусе перепончатокрылыми насекомыми с использованием анамнестических данных и показателей лабораторных исследований (тест активации базофилов и определение уровня триптазы).

**Научная новизна**

В результате ретроспективного анализа впервые показана высокая частота встречаемости системных аллергических реакций, включая анафилактический шок, на укусы перепончатокрылыми насекомыми в крупном промышленном городе (г. Казань). Получены новые данные об этиологической структуре анафилактического шока на укусы перепончатокрылыми насекомыми.

Показана чувствительность и специфичность теста активации базофилов на основе оценки экспрессии CD63 на поверхности активированных базофилов для этиологической диагностики инсектной аллергии, которая превосходит аналогичные показатели при определении специфических IgE-АТ, что связано, прежде всего, с низким процентом выявляемых перекрестных реакций.

Впервые обоснована возможность создания прогностической модели, определяющей риск развития анафилактического шока при системных аллергических реакциях на укусы перепончатокрылыми насекомыми с учетом данных аллергологического анамнеза, теста активации базофилов и уровня триптазы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования получены новые данные о частоте встречаемости, динамике и этиологической структуре системных аллергических реакций, свидетельствующие о высоком риске анафилактического шока, что указывает на необходимость повышенного внимания к данной проблеме и своевременной диагностики сенсibilизации к ядам перепончатокрылых.

Показана значимость лабораторных методов исследования (определение специфических IgE-АТ, тест активации базофилов) в улучшении диагностики сенсibilизации к ядам перепончатокрылых при системных аллергических реакциях, в том числе при укусе неизвестным насекомым.

Разработан диагностический алгоритм специфического обследования при укусе перепончатокрылыми насекомыми, включающий данные аллергоанамнеза и результаты лабораторных методов *in vitro* (уровень специфических IgE-АТ и данных теста активации базофилов).

Предложена прогностическая модель для расчета риска развития анафилактического шока у пациентов с инсектной аллергией с учетом данных аллергоанамнеза, теста активации базофилов и уровня триптазы.

Результаты исследования могут быть применены: а) в практическом здравоохранении - с целью выявления сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых и определения спектра профилактических мероприятий по снижению риска развития повторного укуса в практике лечебно-профилактических учреж-

дений терапевтического профиля, которые оказывают неотложную помощь больным с острыми аллергическими реакциями на ужаление насекомыми; б) в научных исследованиях – для дальнейшего изучения возможностей теста активации базофилов и показателей уровня триптазы сыворотки крови в прогнозировании риска развития острых аллергических реакций при проведении курса аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами яда перепончатокрылых насекомых; в) в учебном процессе – при преподавании на кафедрах аллергологии и иммунологии.

Результаты диссертационного исследования и основные рекомендации внедрены в практическую деятельность специализированной консультативно-диагностической поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России и на кафедре клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Иркутский ГМУ» Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Методология настоящей диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели исследования. Основными объектами исследования явились цельная, гепаринизированная кровь и сыворотки крови 50 пациентов, перенесших анафилактический шок, и 52 пациентов с системными аллергическими реакциями I, II, III степени на укусы перепончатокрылыми насекомыми.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев.

Предметом исследования явились данные аллергологического анамнеза и показатели специфической аллергодиагностики (определение специфических IgE-АТ, данные теста активации базофилов, уровень триптазы сыворотки крови), а также оценка возможностей данных тестов в выявлении сенсibilизации к ядам насекомых и в прогнозировании риска развития анафилактического шока. Научная литература, посвященная анализу распространенности и диагностическим методам выявления инсектной аллергии, была проанализирована формально-

логическими методами. Проведение работ, направленных на решение задач осуществлялось на основе общенаучных и специфических методов исследования.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автор подготовила дизайн исследования, провела аналитический обзор научной литературы. Систематизировала данные историй болезни пациентов за период 2001-2012 гг., сформировала группы пациентов, выполнила набор пациентов (сбор анамнеза, оценка критериев включения), провела анализ полученных результатов исследования. Определение специфической дегрануляции базофилов при воздействии аллергенов пчелы, осы и шершня *in vitro* (тест-система BASOTEST™) выполнено автором совместно с зав. лабораторией проф. Г.В. Черепневым (ГАУЗ «РКБ№2» МЗ РТ). На основании полученных результатов исследования, индекс активации базофилов рассчитан автором лично. Положения, выносимые для публичного обсуждения, выводы и практические рекомендации сформулированы автором.

Автором подготовлены статьи и представлены доклады на международных и всероссийских конференциях.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Анафилактический шок занимает существенное место среди острых аллергических реакций в заболеваемости взрослого населения крупного промышленного города Казани. Реакции на ужаление составляют значительную часть как в структуре острых аллергических реакций в целом, так и анафилактического шока в частности.

2. Тест активации базофилов является высокоспецифичным и чувствительным методом диагностики инсектной аллергии и может использоваться как для проведения специфической аллергодиагностики *in vitro*, так и в алгоритме прогнозирования анафилактического шока.

3. Комплексная оценка с использованием данных аллергоанамнеза, показателей уровня специфических IgE-АТ, теста активации базофилов и сывороточной триптазы позволяет предсказать риск развития тяжелых системных аллергических реакций на ужаление.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточно объемная база исходных данных. Проанализированы данные 7865 медицинских карт госпитализированных пациентов. Проведено обследование 50 пациентов, перенесших анафилактический шок на укусы перепончатокрылыми насекомыми и 52 пациентов с системными аллергическими реакциями I, II, III степени, в качестве группы сравнения, а также 30 здоровых добровольцев с использованием современных лабораторных методов диагностики. Полученные результаты исследования обработаны с использованием современных методов статистического анализа (пакет программ SPSS v.13.0 и STATISTICA 7.0).

Диссертация апробирована на совместной конференции лабораторий заседании ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (протокол № 6 от 8 сентября 2015 г.).

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на: Научно-практической конференции молодых учёных Приволжского Федерального округа с международным участием (Казань, 2010, 2011); XV и XVI Всероссийских научно-практических конференциях «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2010, 2011); конференции Европейского Общества по изучению гистамина (Сочи, 2011); Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы» (Казань, 2012); Конгрессах Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии (Женева, 2012; Барселона, 2015).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации и 1 - методические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 145 страницах и состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, три

главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 224 источника (59 отечественных и 165 зарубежных). Работа иллюстрирована 37 таблицами и 26 рисунками.

## ГЛАВА I

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно статистике Всемирной организации по аллергии (WAO), ежегодное увеличение распространенности аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире представляет собой одну из глобальных проблем общественного здравоохранения [17, 19, 20, 29, 30, 31, 33, 38, 41, 47, 48]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно у 30-40% взрослого населения планеты выявляется одно или несколько АЗ [6, 25, 43, 52].

По результатам эпидемиологических исследований проведенных в «ГНЦ Институте Иммунологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (РФ), в крупных промышленных, экологически неблагоприятных районах, уровень распространенности хронических АЗ среди взрослого населения составляет 15-35%, достигая в экологически неблагоприятных районах до 60% [1, 16, 10, 13, 16, 18, 21, 22, 23, 53, 54, 56]. Наряду с хроническими АЗ, серьезную проблему представляют и острые проявления аллергопатологии, требующие проведения неотложной помощи [6, 24, 44, 45, 53].

#### **1.1. Определение анафилактического шока и анафилаксии.**

##### **Критерии диагностики**

Среди острых аллергических реакций (ОАР) самым тяжелым проявлением по внезапности возникновения, непредсказуемости последствий, и представляющим угрозу для жизни человека является анафилактический шок (АШ) [14, 15, 27, 28].

Анафилактический шок - это острый системный аллергический процесс, развивающийся в сенсibilизированном организме в результате реакции антиген-антитело, и проявляется острым периферическим сосудистым коллапсом [46].

В 1983 году А.С. Лопатин предложил клиническую классификацию АШ, по

которой выделяют типичную форму АШ, гемодинамический, асфиктический, церебральный и абдоминальный варианты, а также следующие клинические синдромы:

- острой сердечно-сосудистой недостаточности – гипотония, аритмия, тахикардия, головокружение;
- острой дыхательной недостаточности – диффузный спазм гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистых оболочек, отек легкого;
- желудочно-кишечный - тошнота, рвота, боль в животе, непроизвольная дефекация, кишечное кровотечение;
- поражения центральной нервной системы - нарушение сознания, психомоторное возбуждение, судороги, отек мозга;
- поражения мочеполовой системы - спазм гладкой мускулатуры матки (выкидыш у беременных), непроизвольное мочеиспускание;
- поражения кожи и слизистых - гиперемия, генерализованная крапивница, зуд кожи и ангиоотек [9, 27, 28, 55].

По характеру клинического течения АШ различают:

1. Острое злокачественное течение, для которого характерно стремительное развитие, может быстро наступить смертельный исход даже при своевременной квалифицированной помощи.
2. Острое доброкачественное – стремительное развитие клинической симптоматики, шок успешно купируется под влиянием интенсивной терапии.
3. Затяжное течение – начальные признаки развиваются стремительно с типичными клиническими симптомами, активная противошоковая терапия дает временный и частичный эффект. В последующем клиническая симптоматика не такая острая, но отличается резистентностью к терапевтическим мерам.
4. Рецидивирующее течение - характерно возникновение повторного состояния после первоначального купирования его симптомов, нередко возникают вторичные соматические нарушения.
5. Абортивное течение - шок быстро проходит и легко купируется без применения, каких-либо лекарств [8, 14, 15].



В зависимости от гемодинамических нарушений выделяют 4 степени тяжести АШ:

I степень - незначительное нарушение гемодинамики, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) ниже нормы на 20-40 мм рт.ст.). Сознание ясное. Сердечная деятельность сохранена. Легко поддается противошоковой терапии. Продолжительность АШ лёгкой степени от нескольких минут до нескольких часов.

II степень - САД в пределах 90-60 мм рт.ст., ДАД до 40 мм рт.ст. Потери сознания может не быть. Сердечная деятельность: тахикардия, тахиаритмия. Хорошо поддается противошоковой терапии.

III степень - САД в пределах 60-40 мм рт.ст., ДАД около 0 мм рт.ст. Цианоз. Сознание теряется не сразу. Пульс нитевидный. Противошоковая терапия малоэффективна.

IV степень - немедленная потеря сознания. АД не определяется. Эффект от противошоковой терапии отсутствует. Летальный исход наступает в течение 5-40 минут [26, 53].

В настоящее время в РФ для постановки диагноза АШ используют международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [35]:

- T78.2 Анафилактический шок неуточненный;
- T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищевые продукты;
- T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки;
- T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

В мировой медицинской литературе используют термин «анафилаксия».

Впервые попытка дать четкое определение анафилаксии (АФ) и установить клинические критерии этого диагноза была предпринята в 2005 году на симпозиуме Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) и Сети пищевой аллергии (FAAN) [187, 188].

Анафилаксия была определена как тяжелая аллергическая реакция, которая развивается быстро и может привести к летальному исходу.

В 2008 году Treudler R. и соавт. при ретроспективном анализе 105 историй болезни пациентов с диагностированной АФ, было проведено сравнение применимости диагностических критериев АФ по Н.А. Sampson (2005) и классификации АФ по Ring and Messmer (1977), наиболее часто используемой в Германии [180, 181]. Результаты проведенной работы показали, что 95 историй болезни из 105 соответствовали критериям диагностики АФ по Ring and Messmer и лишь 53 истории болезни критериям по Н.А. Sampson, что свидетельствовало о необходимости доработки критериев диагностики АФ [212].

В 2010 году был опубликован большой систематический обзор, в котором приведен анализ 5014 публикаций по АФ, из которых только 59 соответствовали критериям включения в данную работу. При рассмотрении отобранной литературы, ученые выявили 202 пробела в знании симптомов, диагностики, лечения АФ на уровне врачей, пациентов, родителей и общества в целом. Данные пробелы были систематизированы в группы:

- 1) отсутствие знаний диагностических критериев АФ (врачи всех специальностей);
- 2) пробелы по оказанию неотложной помощи и лечению АФ (врачи и пациенты);
- 3) пробелы по ведению пациентов с перенесенной АФ (врачи) и, как следствие, низкое качество жизни пациентов с риском развития повторной АФ (пациенты и их окружение) [127].

Результаты данного исследования показали необходимость улучшения методов диагностики, разработки рекомендаций и обучению мероприятиям по оказанию неотложной помощи при АФ врачей всех специальностей, пациентов и их окружения [127].

В 2011 году Всемирной организацией аллергологов (WAO) представлено большое клиническое руководство по диагностике и лечению АФ, содержащее три раздела, как результат совместной работы более 100 ведущих специалистов:

1) диагностические критерии для постановки диагноза АФ; 2) оказание неотложной помощи и лечение АФ; 3) практические рекомендации по предотвращению АФ у лиц группы риска [198].

Предполагается, что каждые 2-4 года руководство по диагностике АФ будет пересмотрено и в случае появления новых данных обновлено.

В РФ на сегодняшний день оказание неотложной медицинской помощи при АШ осуществляется согласно приказу Минздрава России от 20.12.2012 г. №1079н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при анафилактическом шоке».

## **1.2. Распространенность и причины развития анафилактического шока в России**

Первое значимое исследование распространенности АШ в СССР было проведено Всесоюзным центром по изучению побочного действия лекарств за период с 1970-1980 гг. За 10 лет было зарегистрировано 13238 случаев побочного действия лекарственных препаратов, из них 9406 (71,05%) аллергического генеза. ЛАШ был подтвержден в 520 (3,9%) случаях, из которых 48 - с фатальным исходом (0,34%), что составило один случай ЛАШ на 4,4 млн. человек в год [27]. Учитывая большое количество нерешенных вопросов, данное исследование было продолжено. В 2001 году вышла переизданная монография, содержащая анализ 538 случаев ЛАШ, зарегистрированных за 17-летний период, из них 66 - с летальным исходом. Автор указывает, что встречаемость ЛАШ составляет  $0,013 \pm 0,003\%$  (1: 7700) до  $0,016 \pm 0,004\%$  (1: 6200), с летальными исходами у  $12,6 \pm 1,5\%$  от общего числа случаев шока [28].

По данным скорой медицинской помощи г. Москвы в 2000 г. диагностировано 435 случаев ОАР, среди них 192 случая АШ [37]. В то же время, по данным медицинской статистики, в Москве за последние 10 лет зарегистрировано более 500 случаев смерти от АФ на пенициллин [12, 39].

В Уфе около 25% вызовов бригад скорой медицинской помощи выполняет-

ся к больным лекарственной аллергией, при этом АШ встречается с частотой 1 случай на 50 тыс. больных, применявших лекарства [40, 49].

В Казани по данным скорой медицинской помощи и аллергологического отделения ГKB №7 за 9-летний период (1992-2000 гг.) зарегистрировано 152 случая АШ (1 случай на 52 тыс. взрослого населения в год). В качестве причины в 103 (67,8%) случаях указаны лекарственные препараты, укусы - в 42 (27,6%), пищевые продукты - в 7 (4,6%) случаях [45].

Анализ имеющихся литературных данных показал, что большинство представленных исследований по частоте встречаемости АШ посвящено изучению распространенности ЛАШ, данные о частоте развития АШ на укусы перепончатокрылыми насекомыми практически отсутствуют. Среди немногочисленных публикаций по этой теме - клинико-эпидемиологическое исследование инсектной аллергии в 1970 году: обследовано 500 пациентов с системными аллергическими реакциями (САР) на укусы перепончатокрылыми насекомыми [2]. Публикация 1991 года С.М. Швеца и др., где проанализированы данные 92 пациентов с САР на укусы пчел, из них АШ диагностирован в 56% случаях [57].

Таким образом, исходя из анализа доступной медицинской литературы, в настоящее время точные сведения о распространенности и частоте развития АШ в РФ практически отсутствуют.

### **1.3. Распространенность и заболеваемость анафилаксией в различных странах мира**

Поскольку критерии диагностики АФ изменялись в зависимости от исследований и стран по причине отсутствия унифицированного определения, проблем гипо- и гипердиагностики, неправильного кодирования диагноза по МКБ-10, сведения в них достаточно разрозненны и противоречивы [3, 4]. Об этом свидетельствует также анализ показателей распространенности и заболеваемости АФ в различных странах мира [75, 128, 101, 110, 150, 166, 177, 199, 215, 217, 218, 222]. Несколько исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

## Распространенность и заболеваемость анафилаксией в различных странах

| Авторы                                                        | Страна                                | Количество случаев | Годы                   | Распространенность и заболеваемость АФ (население в год)                                |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| M.Yocum et al. [221 ]                                         | США                                   | 179                | 1983-1987              | 21:100 000                                                                              |
| A.Helbling et al. [115]                                       | Швейцария                             | 226                | 1996-1998              | 7,9-9,6:100 000                                                                         |
| International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis [120] | Швеция<br>Венгрия<br>Испания<br>Индия | 481752             | 1996-1998              | 154:1000 000                                                                            |
| M.Techapornroong et al.[208]                                  | Таиланд                               | 79                 | 1992-2001              | с 2,6 до 46:100000                                                                      |
| W.Decker et al. [87]                                          | США                                   | 211                | 1990-2000              | 48,9:100000                                                                             |
| P. Lieberman et al. [139]                                     | США                                   | -                  | 1968-2006              | 50 - 2000:100000                                                                        |
| Z.D. Mulla et al. [159]                                       | США (штат Нью-Йорк)                   | -                  | 1996-2005              | >20лет:<br>с 2,1 до 3,7:100000<br><19 лет: с 2,2 до 2,8:100000                          |
| L.M. Poulos et al. [173]                                      | Австралия                             | -                  | 1993-1994<br>2004-2005 | с 4:100 000<br>до 10:100 000                                                            |
| M.Moro et al. [157]                                           | Испания                               | 213                | 2004-2005              | 0,8:1000 (ДИ:0,7-0,9)                                                                   |
| A.Sheikh et al. [193]                                         | Великобритания                        | -                  | 2001-2005              | заболеваемость:<br>с 6,7 до 7,9:100 000<br>распространенность:<br>с 50,0 до 75,5:100000 |
| S.S.Panesar et al.[168]                                       | Европа                                | -                  | 2000-2012              | с 1,5 до 7,9:100 000                                                                    |

Согласно данным многоцентрового эпидемиологического исследования серьезных анафилактических реакций среди госпитализированных больных в 9 медицинских учреждениях Венгрии, Испании, Индии, Швеции за период с 1996 по 1998 годы, возможный риск развития анафилактических реакций составил 154 случая на 1 млн. госпитализированных [120]. За тот же период в Берне, Швейцария (940000 жителей) в двух аллергологических клиниках было диагностировано 246 случаев АФ у 226 пациентов (106 женщин и 120 мужчин). Ежегодная заболеваемость АФ составила 7,9-9,6 на 100000 населения [115].

В Испании за 2004-2005 гг. (госпиталь неотложной помощи г. Мадрид) вы-

явлено 213 эпизодов АФ (частота развития 0,8 на 1000 населения в год) по критериям NIAID-FAAN (2005) [157].

В 2006 году создан официальный сайт регистра анафилактических реакций Германии, Швейцарии и Австрии (Anaphylaxie.net.), где по настоящее время в Германии зарегистрирован 4341 (79%) случай АФ, в Швейцарии 825 (14%), в Австрии 401 (7%) случай АФ; из них у мужского населения выявлено 2834 (48%) случая АФ, среди женщин - 2744 (52%).

Авторы большинства публикаций указывают на рост распространенности и заболеваемости АФ. Так, несколько популяционных исследований за разные периоды времени было проведено по данным клиник Рочестера, штат Миннесота (США). При ретроспективном анализе историй болезни с диагнозом АФ за 5 летний период (1983-1987 гг.) выявлено 154 случая АФ у 133 пациентов, из них 116 пациентов испытали 1 эпизод АФ, 13 - 2 эпизода и у 4 пациентов отмечено 3 эпизода АФ. Ежегодный уровень заболеваемости АФ составил 21 на 100000 населения в год [159, 221]. Заболеваемость АФ за период с 1990 по 2000 гг. составила 48,9 на 100000 населения в год. Исследователи отметили увеличение ежегодного показателя заболеваемости с 46,9 на 100000 в 1990 году до 58,9 на 100000 в 2000 г. [87, 97]. Согласно полученным результатам, прослеживается увеличение общей заболеваемости АФ в 2 раза за 10-летний период [96]. В Нью-Йорке за период с 1996 по 2005гг. отмечено увеличение госпитализаций с АФ у лиц моложе 20 лет с 2,1 до 3,7 на 100000 в год (рост составил 7% в год); для лиц старше 19 лет - с 2,2 до 2,8 на 100000 в год (рост составил 2% в год) [143].

В Великобритании по данным медицинской базы QResearch выявлен рост частоты заболеваемости АФ с 6,7 на 100000 в 2001 году до 7,9 на 100000 в 2005 году. Распространенность АФ за этот же период составила 50,0 на 100000 населения в 2001 году и 75,5 на 100000 в 2005 году. Исследование показало, что к концу 2005 года насчитывалось 37800 людей, которые хотя бы раз пережили АФ в течение жизни [193]. По данным другого наблюдения, в Великобритании, с 1990 г. по 2004 г. число госпитализаций по поводу АФ увеличилось на 700%: с 0,5 до 3,6 на 100000 населения [100].

В Австралии за периоды 1993-1994 гг. и 2004-2005 гг. общий показатель госпитализаций с АФ увеличился с 4 на 100000 до 10 на 100000 населения в год, прирост составил 8,8% [173].

В Таиланде за период 1992-2001 гг. заболеваемость АФ возросла с 2,6 до 46 на 100000 населения в год [208].

В 2004 г. С.А. Samargo и др. применили новый подход для анализа распространенности АФ: подсчет количества выписанных рецептов на аутоинъектор эпинефрина в 50 штатах США. Средний показатель составил 5,71 аутоинъекторов на 1000 человек (в диапазоне с 2,7 на Гавайях до 11,8 в Массачусетс), что в свою очередь свидетельствовало об актуальности проблемы риска развития АФ [78].

В доступной для анализа литературе представлено два крупных систематических обзора, посвященных изучению эпидемиологии АФ. Один из них опубликован в США в 2006 году: исследование охватывает период, начиная с 1968 года. Авторы указывают, что выводы были сделаны на основании разных работ, что привело к широкому разбросу частоты оценок развития АФ. По приблизительным оценкам, частота АФ составила от 50 до 2000 эпизодов на 100000 человек в год. Из этого следует, АФ является достаточно распространенной проблемой и ей подвержены до 2% населения в год [139, 140]. Другой метаанализ опубликован в 2013 году и посвящен анализу заболеваемости АФ в Европе, начиная с 2000 года. Всего проанализировано 5843 исследования, из которых 49 соответствовали критериям включения в обзор. Заболеваемость АФ в Европе составила от 1,5 до 7,9 на 100000 человек, из чего следует, что у 0,3 (95%, ДИ: 0,1-0,5%) населения хотя бы раз в жизни развивались симптомы АФ. По мнению исследователей, показатели частоты АФ в Европе оказались значительно ниже, чем в Северной Америке, несмотря на охват большого количества исследований. Среди причин расхождения - различия диагностических критериев АФ [168].

Общий анализ литературных данных подтверждает, что независимо от дизайна исследования или географического расположения и различия в диагностических критериях АФ, отмечается четкая тенденция к росту распространенности и заболеваемости АФ [79]. Согласно проведенным исследованиям, в качестве высо-

кого риска тяжелых анафилактических реакций следует считать наличие проявлений АФ в прошлом (уровень доказательности В) и наличие у больного бронхиальной астмы (уровень доказательности D) [3, 122].

#### **1.4. Смертность от анафилаксии**

Ежегодная частота случаев смерти от АФ точно неизвестна. В связи с тем, что анафилактическая реакция может развиваться внезапно и летальный исход может наступить даже на фоне оказания неотложных мероприятий, возникла необходимость регистрации всех случаев смерти от АФ [136]. Во многих странах мира были созданы службы регистрации смертей от АФ. С 1992 года в Великобритании существует регистр фатальных реакций от АФ, где к 2000 году было зарегистрировано 130 летальных исходов, из них в 56 случаях причина была выявлена (в 21 случае - лекарственные препараты, в 19 - укусы насекомых и в 16 - пищевые продукты) [179]. Согласно статистике, ежегодно в Англии регистрируется около 20 случаев смерти от АФ, показатель смертности составляет 1% в год [178].

Во Франции, сеть регистрации случаев АФ (French Allergy Vigilance Network) за период с 2002 по 2003 гг. зафиксировала 4 случая смерти, из которых 3 были вызваны пищевыми продуктами [153].

В США показатель смертности от АФ составляет 0,002% в год, эти данные фиксируются в национальном реестре. Так, анализ смертельных исходов от АФ в штате Флорида за период с 1996 по 2005 гг. выявил 89 случаев, причины установлены в 44 случаях, из них 64% - лекарственные препараты, 20% - укусы насекомых, 16% - пища. Ежегодный показатель смертности от АФ составил 5,02 на 10000000 [196]. В Чикаго за период с 1989 по 2001 гг. зарегистрировано 25 случаев смерти от АФ, из них в 18 случаях диагноз подтвержден результатами вскрытия и данными лабораторных анализов. В качестве причины в 15 случаях указаны лекарственные препараты, в 6 - укусы насекомых и в 4 - пищевые продукты [108]. В Денвере за 2001 год зафиксировано 32 смертельных исхода при АФ. В 90% причиной явилось употребление арахиса или других орехов, больше половины погибших молодых людей



страдали бронхиальной астмой [69].

В таблице 2 представлены показатели смертности от АФ в различных странах мира.

Таблица 2

## Показатели смертности от анафилаксии в различных странах

| Авторы                   | Страна              | Количество случаев | Годы      |
|--------------------------|---------------------|--------------------|-----------|
| Y. Shen et al. [194]     | США (штат Мэриленд) | 28                 | 2004-2006 |
|                          | Китай (Шанхай)      | 11                 |           |
| F. McGain et al. [149]   | Австралия           | 7                  | 1979-1998 |
| W.K.Liew et al.[142]     | Австралия           | 112                | 1997-2005 |
| R. Yilmaz et al. [220]   | Турция              | 36                 | 2001-2006 |
| B.Johansson et al. [125] | Швеция              | 20                 | 1981-1991 |
| T. Foucard et al. [100]  | Швеция              | 7                  | 1996-1999 |
| T. Sasvary et al. [192]  | Швейцария           | 29                 | 1978-1987 |
| M. Prado et al. [175]    | Коста-Рико          | 25                 | 1985-2006 |

Таким образом, фатальные случаи в результате АФ представляют собой острую проблему, наиболее значимыми причинами являются лекарственные препараты, укусы насекомых и пищевые продукты [154]. Выявлена определенная закономерность, в старшей возрастной группе отмечено больше летальных исходов, связанных с лекарственными препаратами с развитием клиники острой сердечно-сосудистой недостаточности, из-за сопутствующей патологии, использования  $\beta$ -блокаторов и ингибиторов АПФ. В то же время от АФ на пищевые продукты чаще погибают подростки и молодые люди, имеющие отягощенный аллергологический анамнез, с развитием клиники острой дыхательной недостаточности [64].

Особую обеспокоенность вызывает смертность от укусов перепончатокрылыми насекомыми, при которых ОАР может развиваться внезапно и, как правило, в отдаленных от медицинских учреждений местах [165, 175, 214]. По данным Всемирной организации аллергологии (ЕААСИ) смертельные случаи от укуса насекомых зафиксированы с частотой от 0,03-0,48% на 1000000 жителей в год, однако истинное число может быть больше, так как в 23% случаях внезапной смерти на улице в образцах сыворотки были обнаружены высокие показатели

IgE-АТ к яду перепончатокрылых насекомых [66]. Ежегодно только в США регистрируется примерно от 40 до 100 случаев смерти от ужаления перепончатокрылыми насекомыми [85]. По оценкам специалистов, от 60 до 79% пациентов, перенесших АФ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, имеют риск повторного развития анафилактической реакции. Однако при этом 40-85% погибших от ужаления людей не имели документированных данных о каких-либо аллергических реакциях на яд перепончатокрылых в анамнезе [66].

## **1.5. Наиболее значимые причины развития анафилаксии**

### **1.5.1 Анафилаксия на лекарственные препараты**

Данные эпидемиологических исследований по ряду стран подтверждают, что одной из наиболее значимых причин развития АФ являются лекарственные препараты [75, 91, 129, 141, 209, 213, 220, 223]. В широкой лечебной практике лидирующее место занимают антибиотики, прежде всего группа  $\beta$  - лактамов [121, 138, 199]. В США был рассчитан риск развития АФ на лекарственные препараты. С учетом численности населения на период исследования риску развития АФ на препараты пенициллиновой группы были подвержены от 1,9 до 27,2 миллионов человек, на йодсодержащие рентгенконтрастные вещества – от 22000 до 100000 человек [166].

Лекарственные препараты также являются достаточно частой причиной развития АФ в периоперативном периоде, в Австралии ожидаемая частота анафилактических реакций во время анестезии составила 1:10000 и 1:20000 [167, 99], во Франции - 1:13000 и 1:3180 [150, 156], в Норвегии - от 1:1700 до 1:20000 [113]. Наиболее часто реакции вызывали миорелаксанты и антибиотики.

### **1.5.2. Анафилаксия на ужаления перепончатокрылыми насекомыми**

Проблема аллергических реакций (АР) на ужаления перепончатокрылыми насекомыми приобретает все большую актуальность во всем мире [58, 66, 86, 88, 98, 119, 145]. В зависимости от климата страны от 56 до 94% населения хотя бы

один раз в жизни были ужалены перепончатокрылыми насекомыми; среди них бессимптомная сенсibilизация к яду насекомых выявлена у 16-24% взрослых [67, 141].

Жалящие насекомые относятся к отряду перепончатокрылых (Hymenoptera). Наиболее часто инсектная аллергия развивается на яд жалящих насекомых семейства Apidae, к которым относятся пчелы (Apis), шмели (Bombus) и Vespidae - настоящие, складчатые осы (Vespula), длинноголовые осы (Dolichovespula) и шершни (Vespa) [11, 43, 169]. Чаще всего основой механизма аллергических реакций на ужаления является гиперчувствительность I типа [50, 51, 59].

В практической аллергологии наиболее часто используют классификацию аллергических реакций на ужаления перепончатокрылыми насекомыми, предложенную H.L. Mueller [158] (таблица 3).

Таблица 3

Классификация аллергических реакций  
на ужаления перепончатокрылыми насекомыми по H.L. Mueller (1966)

| Тип реакции                          | Клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Большие (выраженные) местные реакции | Отек и покраснение в месте ужаления более 10 см в диаметре, зуд кожи, сохраняется более 24 часов, длительность 8-12 дней.<br>Ужаление в полость рта и нарастание отека может быть признаком развития системной реакции                                             |
| <b>Системные реакции</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| I степени                            | Распространенная крапивница, зуд кожи, недомогание, страх, время развития менее 30 мин                                                                                                                                                                             |
| II степени                           | Перечисленные выше симптомы плюс два или более следующих признаков: сосудистый отек, сдавление в груди, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, головокружение                                                                                                      |
| III степени                          | Любой из перечисленных симптомов II степени плюс два и более следующих: диспноэ, стридор, одышка                                                                                                                                                                   |
| IV степени (анафилактический шок)    | Любой из перечисленных симптомов III степени плюс два или более следующих: падение артериального давления, коллапс, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, цианоз, сокращение матки, которое при беременности может явиться причиной выкидыша. |

Встречаемость больших местных реакций на ужаление насекомыми составляет у 2,4-26,4% населения в целом, и в 38% у пчеловодов. Распространенность же САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми в странах Европы составляет от 0,3 до 8,9%, в США - от 0,5 до 3,3% в общей популяции [114, 118]. Среди пчеловодов, входящих в группу риска по развитию АФ, распространенность составляет от 14 до 43% [60, 61, 164]. Данные о частоте встречаемости САР на ужаления представлены в таблице 4.

Таблица 4

Распространенность и заболеваемость аллергиями  
на ужаление перепончатокрылыми насекомыми в разных странах

| Автор                                                                | Страна           | Количество пациентов | Годы      | Частота реакций |             |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|-----------|-----------------|-------------|
|                                                                      |                  |                      |           | БМР             | САР         |
| Charpin D. et al. [81]                                               | Франция          | 8271                 | 1992      | -               | 0,6-3,3%    |
| Helbling A. et al. [115]                                             | Швейцария        | 226                  | 1996-1998 | -               | 58,8%       |
| Lockey R. et al. [145]                                               | Северная Америка | 3236                 | 1979-1982 | -               | 2866 (89%)  |
| Johnson T. et al. [124]                                              | США              | 769                  | 1999-2004 | -               | 120 случаев |
| Clark S. et al. [84]                                                 | США              | 617                  | 2005      | 58%             | 42%         |
| БМР - большие местные реакции; САР - системные аллергические реакции |                  |                      |           |                 |             |

Таким образом, анализ имеющихся данных подтверждает высокую частоту САР в структуре ОАР ужаления, в связи, с чем возрастает необходимость своевременного проведения диагностических исследований для подтверждения диагноза и определения спектра профилактических мероприятий по снижению риска повторных реакций.

### 1.5.3. Другие причины анафилаксии

Исходя из сообщений Национального института исследований аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID), к одной из ведущих причин развития АФ относится аллергия на продукты, которая затрагивает в США 4% взрослого населения [74]. Ежегодно до 30 тысяч пациентов поступают в отделения неотложной помощи США с АФ на пищевые продукты. К наиболее распространенным пищевым аллергенам относят орехи (арахис), молоко, рыба, яйца, злаки, бо-

бовые и другие. Высокая частота развития анафилактических реакций на определенные продукты зависят от традиций и культуры страны. В США, Великобритании, Германии очень распространена АФ на арахис и другие орехи, что достаточно редко встречается в Италии и Испании [4]. По оценкам специалистов, распространенность пищевой АФ в США составляет 0,5-16 случаев на 100000 населения в год [83].

Во Франции к 2002 году зарегистрировано 107 случаев тяжелой пищевой АФ, из них АШ - 59,8%, системные реакции - 18,7%, отек Квинке - 15,9%, астматический статус - 5,6%. Основными аллергенами были арахис, орехи, моллюски, бобовые, пшеничная мука [153, 155].

К другим менее распространенным причинам относят АФ, обусловленную аллергенами животных, латекса, моющими средствами, физической нагрузкой и др. [3].

Таким образом, развитие анафилактической реакции может быть спровоцировано большим количеством различных триггеров. Основными причинами АФ являются лекарственные препараты, укусы насекомых и пищевые продукты [197, 216]. Хотя роль каждого из них может определяться возрастом, географическим положением страны и наличием сопутствующих заболеваний [64].

#### **1.6. Методы диагностики системных аллергических реакций на укусы перепончатокрылыми насекомыми**

В диагностике аллергии к яду перепончатокрылых насекомых ключевое значение имеет тщательно собранный анамнез, который позволяет выявить клинические симптомы и предположительно определить вид насекомого [11, 66, 176].

По рекомендации ЕААСИ диагностические процедуры должны проводиться у всех пациентов с перенесенной САР на укусы перепончатокрылыми насекомыми для выявления сенсibilизации. Они включают в себя кожное тестирование, определение специфических IgE-АТ, уровня триптазы у пациентов с АФ на укусы насекомых и дополнительные методы обследования [66, 176].

### **1.6.1. Диагностическое значение кожного тестирования**

Кожные пробы являются золотым стандартом в диагностике аллергии на ужаление перепончатокрылыми насекомыми [137]. Постановку проб рекомендовано осуществлять через 6 недель после острой системной реакции [65]. При местных АР на ужаление пробы положительны в 70-80% случаях, а при больших системных реакциях - в 90% случаях. При этом в зависимости от исследования чувствительность кожного тестирования колеблется от 63 до 100% , а специфичность – от 80 до 97% [66].

Вместе с тем, у 15-25% взрослых без истории САР на ужаление насекомыми были выявлены положительные кожные пробы к яду насекомых [104, 162]. При этом от 25 до 84% пациентов с положительными кожными пробами не реагируют при последующем ужалении, а у 22% пациентов с отрицательными кожными тестами при последующем ужалении развиваются САР [66, 105, 146, 152].

В РФ в настоящее время не зарегистрированы (зарубежные) и не производятся отечественные стандартизированные аллергены из яда перепончатокрылых насекомых для постановки кожных проб, в связи, с чем особую актуальность приобретает использование методов аллергодиагностики *in vitro*.

### **1.6.2. Диагностическое значение определения специфических IgE-АТ к яду перепончатокрылых насекомых**

Важная роль в специфической аллергодиагностике АР к яду насекомых отводится определению уровня специфических IgE-АТ в сыворотке крови пациента. В настоящее время в клинических лабораториях используются различные тесты определения аллерген - специфических IgE (иммуноферментный анализ, UniCap, иммуноблот). Доступным методом является иммуноферментный анализ (ИФА) в различных модификациях [36]. Для постановки тестов используют аллергены яда медоносной пчелы, складчатых ос, длинных ос, полисты, шершня.

Для получения валидных результатов, имеет значение интервал между последним ужалением и временем взятия образца крови, в связи, с чем рекомендовано определять специфические IgE-АТ через 2-3 недели после перенесенной сис-

темной реакции [66]. Чувствительность тестов определения специфических IgE-АТ оценивается от 70 до 76%, а специфичность - от 60 до 94% [66, 203]. Корреляции между уровнем специфических IgE-АТ и тяжестью САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми при этом отсутствует [117, 204, 211, 224].

Достаточно часто у пациентов выявляются положительные тесты одновременно на яд пчел и ос, что приводит к диагностическим трудностям в определении виновного в развитии системной реакции насекомого [94, 123]. Наличие двух положительных тестов может свидетельствовать как о двойной сенсibilизации, так и о перекрестной реактивности ядов насекомых [116]. Точное определение вида насекомого становится актуальным при назначении иммунотерапии [106].

При САР на ужаление насекомыми специфические IgE-АТ обнаруживают в 70-90% случаях, а при местных реакциях – в 52% [66]. У 10-20% пациентов с клиникой САР на ужаление не удастся выявить специфические IgE-АТ к яду насекомых. Это обусловлено как возможной недостаточной чувствительностью теста (в связи с низким уровнем IgE-АТ), так и отсутствием сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых, вероятно, в таких случаях клинические проявления определялись токсическими реакциями на яд насекомых. В связи с чем отрицательные результаты на наличие IgE-АТ не гарантируют снижение клинической реактивности к яду перепончатокрылых насекомых [11, 133, 224].

Таким образом, имеющийся в настоящее время диагностический алгоритм, основанный на данных аллергоанамнеза, результатах кожного тестирования и определения специфических IgE-АТ, далеко не всегда удовлетворяет потребности практикующих врачей.

### **1.6.3. Диагностическое значение теста активации базофилов (Basophil Activation Test)**

В последнее время все большее значение в современной лабораторной аллергодиагностике приобретают методы, основанные на анализе клеточных механизмов АР. Важную роль в клеточном ответе играют специализированные эффекторные клетки иммунной системы – базофилы [102, 201]. В настоящее время из-

вестно, что они несут на своей поверхности рецепторы для IgE и играют важную роль при АР немедленного типа. Об активации базофилов в ходе АР можно судить, с одной стороны, по экспрессии некоторых рецепторов на поверхности этих клеток (CD63, CD203), а с другой стороны, по продукции цитокинов, которые поддерживают продукцию специфических IgE-АТ и медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены. В покоящихся базофильных клетках CD63 находится во внутриклеточных гранулах, а во время активации в большом количестве появляется на поверхности базофилов [73]. Кроме того, базофилы не активируются перекрестно-реагирующими антителами к аллергену по причине их низкой аффинности [126]. В условиях *in vitro* в ответ на стимуляцию аллергеном базофилы имитирует процессы, происходящие в сенсibilизированном организме, и, пользуясь методом проточной цитометрии, можно зарегистрировать экспрессию маркеров деградации на активированных базофилах [126]. Такие тесты называют провокационными пробами *in vitro* [82, 189].

Одним из таких является тест активации базофилов (ТАБ) - тест количественного определения маркера активации базофилов CD63 аллергенами *in vitro* методом проточной цитометрии. Определение экспрессии антигена активации CD63 на базофилах дает возможность выявить 1-й тип реакций гиперчувствительности к аллергену, даже если в периферической крови не присутствуют специфические IgE-АТ [93, 205].

В ряде работ тест показал высокую чувствительность и специфичность (таблица 5).

Таблица 5

## Диагностическая ценность теста активации базофилов

| Авторы                   | Количество пациентов | Чувствительность | Специфичность |
|--------------------------|----------------------|------------------|---------------|
| Sturm G.J., 2004 [203]   | 57                   | 87,7%            | 87,7%         |
| Erdmann S.M., 2004 [95]  | 50                   | 92%              | 80%           |
| Ebo D.G., 2007 [92]      | 80                   | 83,8%            | 100%          |
| Peternelj A., 2009 [172] | 204                  | 90%              | -             |

По данным исследователей, в практике врача часто наблюдается двойная сенсibilизация к яду насекомых по результатам лабораторного обследования,



хотя клинически значимые двойные сенсibilизации очень редки [66, 68]. Проведение только стандартных методов диагностики с определением специфических IgE-АТ к яду насекомых может дать ложноотрицательные результаты в 10-25% случаях [185]. В работе G.J. Sturm и др. (2011) проведено сравнение точности рутинных и экспериментальных методов в диагностике противоречивых результатов инсектной аллергии. Анализированы результаты лабораторных показателей у 117 пациентов, имеющих в анамнезе АР на яд пчел и ос. По сравнению с рутинными методами диагностики ТАБ показал один из низких уровней двойной сенсibilизации - 17.1%, что может представлять диагностическую ценность при идентификации вида насекомого, вызвавшего развитие САР [206].

Большинство исследований подтверждают, что ТАБ может быть рекомендован даже для первичной диагностики аллергии к яду перепончатокрылых насекомых [89, 90, 92, 95, 103, 112, 114, 131, 170, 171, 190, 200, 203].

В работе L.M. Gober и др. (2007) показано, что внедрение ТАБ в рутинную практику врача открывает новые возможности, в том числе и для прогнозирования риска развития тяжелой АФ у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом по инсектной аллергии [103].

Согласно данным ряда авторов, ТАБ может использоваться для контроля эффективности специфической иммунотерапии ядами насекомых по снижению уровня активированных базофилов на фоне лечения [92, 107, 133, 151, 171, 210], а также для прогнозирования риска развития САР на фоне иммунотерапии, которые чаще развивались у пациентов с высоким процентом активированных базофилов [130, 132, 133, 134].

Таким образом, ТАБ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, и рекомендован для первичной и повторной диагностики аллергии к ядам насекомых, обследования пациентов с двойной сенсibilизацией, для контроля эффективности и риска развития САР на фоне специфической иммунотерапии, а также прогнозирования риска развития АФ при повторном ужалении.

#### **1.6.4. Диагностическое значение определения сывороточной триптазы**

Триптаза является высокоспецифичным маркером тучных клеток, его уровень в крови отражает степень активации тучных клеток. Максимально повышенный уровень триптазы определяется в течение 3 часов после немедленной реакции. В клинической практике определение уровня сывороточной триптазы рекомендуется для подтверждения АФ [3, 198].

Данные большинства исследований наглядно доказывают, что повышение уровня триптазы в ответ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми является маркером, подтверждающим анафилактические реакции [111, 147, 184]. Но есть исследования, в которых авторы приводят доказательства того, что нормальные уровни триптазы не исключают анафилактическую реакцию на ужаление насекомыми [76, 144, 207]. Так, в работе А. Sala-Cunill и др. (2013) представлено проспективное исследование показателей сывороточной триптазы у 102 пациентов с острой АФ, из них у 36,3% пациентов с клиникой АФ уровень триптазы был в пределах нормы [186].

В связи с этим в настоящее время большое внимание ученых уделяется исследованию базального уровня триптазы [58, 77, 80, 109, 135, 195]. Согласно современным данным, увеличение уровня сывороточной триптазы в пределах верхней границы нормальных значений 11,4 мкг/л являются предиктором риска развития АФ у пациентов с САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми [183, 219]. Так, в работе М. Borer-Reinhold и др. (2011) проведен анализ уровня триптазы у 35 пациентов с АР на ужаление до и после воздействия ядом насекомых при проведении иммунотерапии. Результаты исследования показали увеличение триптазы на 135% по сравнению с базовым уровнем, что, по мнению ученых, может указывать на активацию тучных клеток даже в пределах нормальных значений триптазы [72].

Анализ литературных данных показал, что существует категория пациентов, у которых изначально определяется патологически высокий уровень триптазы. Такие пациенты требуют дополнительных методов обследования для исключения системного мастоцитоза. Согласно исследованиям, пациенты с диагнозом «Сис-

темный матосцитоз» входят в группу риска развития острой АФ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми [70, 71, 163, 174, 191] .

Исходя из вышеизложенного, определение уровня сывороточной триптазы имеет диагностическое значение для подтверждения диагноза и прогнозирования индивидуального риска развития АШ. Актуальным является знание базального уровня триптазы, изменения которого даже в пределах нормальных значений (3,8-11,4 мкг/л) указывает на активацию тучных клеток, что может улучшить прогноз риска развития тяжелых анафилактических реакций у пациентов с САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми.

### **Резюме**

Несмотря на значительный прогресс в области аллергодиагностики *in vitro* (реверсивная технология ИФА с использованием жидкофазных аллергенов, клеточные технологии с использованием проточной цитометрии, молекулярная аллергодиагностика Immuposar), проблема специфической аллергодиагностики при ОАР на укусы перепончатокрылыми насекомыми остается недостаточно изученной, что особенно усугубляется отсутствием в настоящее время зарегистрированных аллергенов для кожного тестирования в РФ [169].

Современные диагностические схемы, основанные на результатах аллергоанамнеза, данных кожного тестирования и выявления специфических IgE-АТ являются результативными для клинической оценки сенсibilизации, и базируются в основном на различных вариантах ИФА анализа в связи с их доступностью. Вместе с тем отсутствие удовлетворенности современными диагностическими алгоритмами определяется рядом факторов - невозможностью прогнозирования индивидуального риска тяжелой системной реакции (АШ), а также невозможностью выявить специфические IgE-АТ у 10-20% пациентов с клиникой САР на укусы насекомых (в связи с низким уровнем IgE-АТ, так и токсическими реакциями на яд насекомых). Кроме того, достаточно часто у пациентов выявляются специфические IgE-АТ одновременно к различным видам перепончатокрылых насекомых (перекрестные реакции или наличие двойной сенсibilизации при повторных укусах разными насекомыми). При этом высокий уровень специфических

IgE-АТ в отношении конкретных аллергенов насекомых не всегда является подтверждением его этиологической значимости в развитии САР на ужаление, что является важным при назначении аллерген-специфической иммунотерапии.

Все сказанное побуждает вести поиск не только достоверных лабораторных маркеров для выявления сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых, но и использовать возможности математического моделирования для прогнозирования риска развития АШ при ужалении у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом по инсектной аллергии.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 2.1.Методология и методы исследования

Настоящее исследование утверждено локальным этическим комитетом Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора. Проведено на базах аллергологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, которое оказывает круглосуточную неотложную помощь больным с острыми аллергическими реакциями и специализированной консультативно-диагностической поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (определение общего и специфических Ig E совместно с сотрудниками лаборатории Агафоновой Е.В.). На базе иммунологической лаборатории ГАУЗ «РКБ № 2» МЗ РТ в г. Казани выполнено определение активации базофилов (совместно с зав. лабораторией д.м.н., профессором Г.В. Черепневым). Определение уровня сывороточной триптазы выполнено в научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП-Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ г. Москва (руководитель - д.м.н., профессор В.С.Сухоруков, совместно с д.м.н., профессором А.Н. Пампура).

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач работа была проведена в 4 этапа. Общая характеристика этапов представлена на рис. 1.

На первом этапе работы ретроспективно изучены данные медицинских карт 7865 стационарных больных (4834 женщины (61,5%, ДИ: 60-62) и 3031 мужчина (38,5%, ДИ: 37-39%)) в возрасте от 14 до 80 лет, находившихся на лечении в связи с ОАР в аллергологическом отделении ГАУЗ «ГКБ №7» за период с 2001-2012 гг. Среди причин развития ОАР ведущее место занимают лекарственные препараты – 4780 случаев (60%, ДИ: 59-61%); на втором месте – укусы насекомых –

1257 ОАР (17%, ДИ: 15-17%), пищевые продукты - 541 (6%, ДИ: 6-7%), другие причины (неклассифицированные) - 465 (6%, ДИ: 5-6%); в 802 случаях причину ОАР установить не удалось (10%, ДИ: 9-10%).



Рис. 1. Этапы, методы и объем исследования.

Средний возраст пациентов составил  $44,0 \pm 3,05$  года. Возрастно-половая структура больных с ОАР представлена на рис. 2. Были изучены возраст, пол пациентов, динамика госпитализаций с ОАР, этиологический спектр и клинические проявления ОАР, частота встречаемости АШ среди всех ОАР; также был определен риск развития АШ среди ОАР.

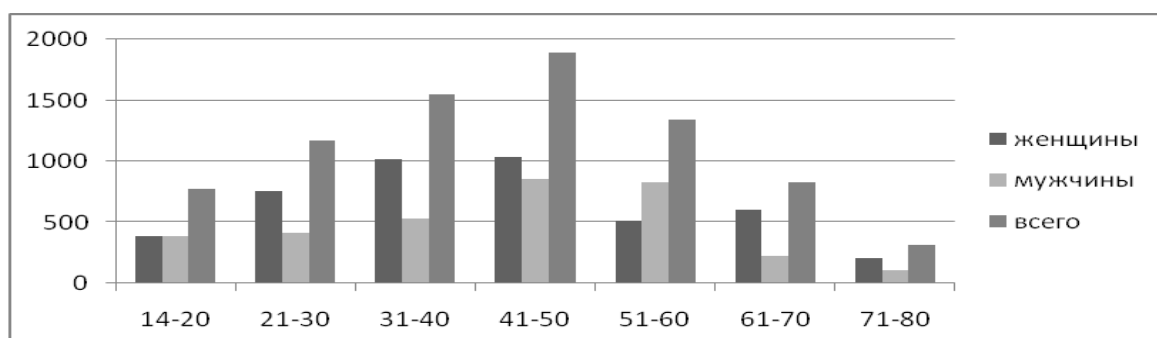


Рис. 2. Возрастно-половая структура больных, госпитализированных в связи с острыми аллергическими реакциями в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ №7» в 2000-2012 гг.

На втором этапе исследования проведена оценка частоты встречаемости АШ среди САР (классификация по H.L. Mueller) на ужаление перепончатокрылыми насекомыми за период с 2001 по 2012 гг. Всего проанализировано 1257 медицинских карт стационарных больных, из них 140 - с диагнозом «Анафилактический шок на ужаление перепончатокрылыми насекомыми». Оценивали следующие параметры: возраст, пол пациента, клинические симптомы, локализацию и характер ужаления, видовую принадлежность ужалившего насекомого, аллергологический анамнез, анамнез по инсектной аллергии (жалили ли ранее перепончатокрылые насекомые, вид насекомого, какие реакции развивались после ужаления), время развития реакции от момента ужаления, неотложные мероприятия до госпитализации.

На третьем этапе исследования пациенты с САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, госпитализированные в аллергологическое отделение за период с 2009-2012 гг., были приглашены на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу в консультативно-диагностическую поликлинику ФБУН КНИИЭМ для проведения специфического аллергологического обследования по инсектной аллергии. Пациентам, согласившимся принять участие в исследовании, разъясняли цели и способы исследования. От каждого из них получено информированное согласие на участие в исследовании.

В план комплексного аллергологического обследования входила беседа с врачом аллергологом-иммунологом для сбора анамнеза (анамнез болезни, анамнез жизни, аллергоанамнез), заполнение анкеты и получение образца венозной

крови для определения общего IgE, специфических IgE-АТ к аллергенам пчелы, осы и шершня, уровня активации базофилов после воздействия аллергенов пчелы, осы, шершня и для определения уровня триптазы в сыворотке крови.

В соответствии с программой исследования была разработана анкета (Приложение 1) из 27 вопросов для оценки анамнеза заболевания и предпосылок к формированию инсектной аллергии. В анкету вносили данные о пациенте (Ф.И.О., пол, дата рождения, профессия, адрес). При наличии инсектной аллергии в анамнезе уточняли видовую принадлежность ужалившего насекомого и характер предыдущих реакций, оценивали осведомленность пациента о профилактических мероприятиях при развитии аллергической реакции на ужаление и наличие «Аптечки для оказания неотложной помощи».

Исходя из задач исследования, был проведен анализ полученных данных и на каждого обследованного пациента заполнена специально разработанная индивидуальная карта, позволяющая систематизировать результаты комплексного исследования.

На четвертом этапе исследования, на основании полученных клинико-анамнестических данных и результатов обработки материала с применением логистической регрессии, разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития АШ на ужаления перепончатокрылыми насекомыми».

## **2.2. Общая характеристика материала исследования**

Основным объектом исследования явились 102 пациента (53 мужчины (52%), 49 женщин (48%)) с САР на ужаления перепончатокрылыми насекомыми (Mueller H.L., 1966) [158]. Среди больных преобладали лица старше 30 лет (87 человек (85%)), из их 44 (43%) женщины и 43 (42%) мужчины (таблица 6). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 23 до 57 лет. Основным критерием отбора в контрольную группу из числа здоровых лиц явилось отсутствие указаний на аллергические проявления в анамнезе.

Отбор больных для исследования проводился согласно критериям включе-



ния/исключения. В исследование включались пациенты с перенесенными САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, которые проходили стационарное лечение в аллергологическом отделении ГАУЗ «ГКБ №7» за анализируемый период и давшие согласие на участие в исследовании. Обследованию не подлежали пациенты с местными (выраженными) аллергическими реакциями на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, пациенты, имеющие в анамнезе тяжелые хронические заболевания и отказавшиеся от участия в исследовании.

Таблица 6

## Состав обследованных больных по возрасту и полу

| Пол    | Возраст (лет) |     |       |    |       |    |       |    |       |    |       |   |
|--------|---------------|-----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|---|
|        | 14-20         |     | 21-30 |    | 31-40 |    | 41-50 |    | 51-60 |    | 61-70 |   |
|        | абс.          | %   | абс.  | %  | абс.  | %  | абс.  | %  | абс.  | %  | абс.  | % |
| Мужчин | 2             | 2   | 8     | 7  | 9     | 8  | 19    | 18 | 12    | 11 | 3     | 3 |
| Женщин | 1             | 0.9 | 4     | 3  | 19    | 18 | 19    | 18 | 6     | 6  | -     | - |
| Всего  | 3             | 3   | 12    | 11 | 28    | 37 | 38    | 37 | 18    | 17 | 3     | 3 |

Материалом для лабораторных исследований являлась венозная кровь, забор которой осуществляли натошак, в вакуумные пробирки объемом 8,0 мл путем транскутанной пункции локтевой вены. Из них 5.0 мл крови - в пробирки, содержащие гепарин-антикоагулянт и 3.0 мл крови собирали в вакуумные пробирки для последующей обработки (центрифугирование при 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут), осуществляли сразу после ее взятия. Отделенную сыворотку для определения триптазы крови замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Согласно задачам исследования были определены две группы пациентов: 1) перенесших АШ и 2) перенесших САР I, II, III степени на ужаление перепончатокрылыми насекомыми в соответствии с классификацией Н.Л. Mueller [158].

Группы практически не различались по гендерно-возрастному признаку ( $p>0.05$ ) (таблица 7). Для дальнейшего исследования в структуре двух групп выделено 6 подгрупп пациентов в зависимости от видовой принадлежности ужалившего насекомого.

Характеристика подгрупп:

1. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление пчелой,  $n=19$ .
2. Пациенты с диагнозом АШ на ужаление пчелой,  $n=20$  (таблица 8).

3. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление осой, n=23.
4. Пациенты с диагнозом АШ на ужаление осой, n=21 (таблица 9).
5. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым, n=10.
6. Пациенты с диагнозом АШ на ужаление неидентифицированным насекомым, n=9 (таблица 10).
7. Здоровые пациенты (контрольная группа). В качестве контроля обследована группа (n=30) сопоставимая по возрасту и полу.

Таблица 7

## Характеристика исследуемых групп

| Признак              | Группа     |                       |
|----------------------|------------|-----------------------|
|                      | АШ (n=50)  | САР I, II, III (n=52) |
| Мужчины (абс./%)     | 25 (50%)   | 28 (53%)              |
| Женщины (абс./%)     | 25 (50%)   | 24 (46%)              |
| Средний возраст, лет | 43,95±4,73 | 41,9±6,01             |

Таблица 8

Характеристика пациентов с положительным анамнезом  
на ужаление пчелой (n=39)

| Ужаление пчелой       | Распределение по полу (абс./%) |          | Средний возраст, лет |
|-----------------------|--------------------------------|----------|----------------------|
|                       | мужчины                        | женщины  |                      |
| САР I, II, III (n=19) | 8 (42%)                        | 11 (58%) | 40,16±4,98           |
| АШ (n=20)             | 10 (50%)                       | 10 (50%) | 44,7±4,25            |

Таблица 9

Характеристика пациентов с положительным анамнезом  
на ужаление осой (n=44)

| Ужаление осой        | Распределение по полу (абс./%) |          | Средний возраст, лет |
|----------------------|--------------------------------|----------|----------------------|
|                      | мужчины                        | женщины  |                      |
| САР I, II, II (n=23) | 13 (56%)                       | 10 (43%) | 40,87±3,5            |
| АШ (n=21)            | 9 (43%)                        | 12 (57%) | 43,95±4,73           |

Таблица 10

Характеристика пациентов с анамнезом  
на ужаление неидентифицированным насекомым (n=19)

| Ужаление<br>неидентифицированным<br>насекомым | Распределение по полу (абс./%) |         | Средний возраст,<br>лет |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|---------|-------------------------|
|                                               | мужчины                        | женщины |                         |
| САР I, II, II (n=10)                          | 4 (40%)                        | 6 (60%) | 41,9±6,01               |
| АШ (n=9)                                      | 6 (67%)                        | 3 (33%) | 39,67±6,02              |

## **2.3. Методы и объемы исследований**

### **2.3.1. Анализ медицинской документации**

Сбор информации проведен с использованием метода выкопировки сведений из первичной медицинской документации, такой как «Медицинская карта стационарного больного» УФ003/У и «Годовые отчеты о работе аллергологического отделения» ГАУЗ «ГКБ №7» за 2001-2012 гг. Проанализировано 7865 историй болезни пациентов с ОАР. Полученные данные занесены в единую компьютерную базу.

### **2.3.2. Определение уровня общего IgE**

Определение уровня общего иммуноглобулина Е проведено с помощью диагностического набора «Общий IgE-ИФА» («Хема», Россия). Оптическую плотность исследуемых образцов после инкубации измеряли на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» («Термо Фишер Сайентифик», КНР). В основе метода лежит «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа. В лунках планшета, при добавлении исследуемого образца, происходит связывание общего IgE, содержащегося в исследуемом образце, с антителами на твердой фазе. Образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата кроличьих поликлональных антител к IgE человека с пероксидазой хрена. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации общего IgE в исследуемом образце. Концентрацию общего IgE в исследуемых образцах определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания общего IgE в калибровочных пробах. Нормальные показатели IgE в сыворотке крови у взрослых, по данным лаборатории, составляют от 0,35 до 100,0 МЕ/мл [36].

### **2.3.3. Определение уровня специфических IgE-АТ**

Определение уровней специфических IgE-АТ в сыворотке крови проводили

методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов «Аллерго ИФА-специфические IgE» («Алкор Био», Россия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» («Термо Фишер Сайентифик», КНР). При постановке использованы два варианта твердофазного иммуноферментного анализа. В лунках, предназначенных для калибровочных проб, реализован «сэндвич» - вариант анализа. Для этого использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к иммуноглобулинам класса E, а также конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Одно из моноклональных антител иммобилизовано на твердой фазе, а второе конъюгировано с эфиром биотина. Во время первой инкубации в этих лунках одновременно происходит иммобилизация на твердой фазе и связывание с конъюгатом анти-IgE-биотин молекул IgE, содержащихся в калибровочных пробах. В лунках, предназначенных для образцов сыворотки крови, реализован «capture»-вариант иммуноферментного анализа. Для выявления IgE к конкретным аллергенам используются одно моноклональное антитело, специфичное к иммуноглобулинам класса E и иммобилизованное на твердой фазе, а также биотилированные аллергены. В нашей работе использовались биотилированные аллергены: i1 – пчела медоносная, i3 – оса обыкновенная, i75 – шершень европейский («Алкор Био», Россия). В лунках с исследуемыми образцами во время первой инкубации происходит иммобилизация разных молекул IgE, содержащихся в сыворотке крови на твердой фазе. Если у пациента имеются IgE, специфичные к аллергенам пчелы, осы, шершня, то происходит их связывание с биотилированными аллергенами.

Для интерпретации полученных результатов ИФА было использовано два вида клинического анализа: в МЕ/мл (количественный метод) и по общепринятой системе классов значений концентраций IgE:  $\leq 0,35$  – клинически не значимый; 0,36 - 0,5 – 0 - 1-й уровень; 0,5-1,0 – 1-й уровень; 1,1 – 5,0 – 2-й уровень; 5,1 - 25 – 3-й уровень; 25,1 - 75 – 4-й уровень;  $> 75$  – 5-й уровень [36].

#### **2.3.4. Количественное определение активации базофилов**

Оценка уровня активации базофилов при воздействии аллергена *in vitro* проводилась с использованием диагностической тест-системы BASOTEST™

(Glicotope Biotechnology, Германия). Тестовый набор содержит хемотактический пептид N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) в качестве положительного контроля для IgE-опосредованной активации базофилов, двухцветную комбинацию моноклональных антител (смесь anti-IgE-PE и anti-CD63-FITC), положительный контроль для анти-IgE-опосредованной активации базофилов, промывающий, лизирующий и фиксирующий растворы. В работе использовались аллергены яда перепончатокрылых насекомых: BAG2 – I1 (пчела медоносная), BAG2 – I3 (оса обыкновенная), BAG2- I75 (шершень европейский) фирмы BUEHLMANN, Flou-CAST-Allergens (Швейцария). Аллергены разводили в концентрации рекомендованной фирмой производителем - 25 нг/мл. Для сбора крови применяли пробирки 12х 75 (Falcon, Becton Dickinson №352052), содержащие гепарин-антикоагулянт.

#### **Ход работы по инструкции производителя.**

Гепаринизированную кровь осторожно смешивали на центрифуге/вортексе (CVP – 2) и делили на аликвоты по 100 мкл. Добавляли 20 мкл стимулирующего буфера (реагент В), перемешивали на вортексе и выдерживали 10 мин на водяной бане (37<sup>0</sup>С). Затем добавляли по 100 мкл каждого аллергена (пчела, оса, шершень) на тест в цельную кровь (пробирка 3, 4, 5) в разведении 25 нг/мл (согласно инструкции к наборам аллергенов CAST-Allergens (BUEHLMANN, Швейцария)). В пробирку с негативным контролем вносили промывающий раствор (реагент А) в объеме 100 мкл (пробирка 1), в пробирку с позитивным контролем – fMLP (реагент Е) в объеме 100 мкл (пробирка 2). Все пробирки перемешивали на лабораторной центрифуге/вортексе (CVP – 2). Образцы выдерживали в течение 20 минут при 37<sup>0</sup>С на водяной бане, в процессе которой происходила активация базофилов на аллергены. Затем для остановки процесса активации образцы инкубировали на льду в течение 5 минут. В каждую пробирку было добавлено по 20 мкл комбинации моноклональных антител (реагента F), образцы вновь перемешаны на вортексе и выдержаны в течение 20 минут на ледяной бане. Для лизирования эритроцитов добавлено 2 мл лизирующего раствора комнатной температуры (реагент G). Перемешано на вортексе и выдержано 10 минут при комнатной температуре, клетки осаждали 5 минут при 250 g (4<sup>0</sup>С), утилизировали надосадочную жидкость.

Затем в пробирки добавлено 3 мл промывающего раствора (реагент А), и образцы помещены в центрифугу на 5 минут при 250 g ( $4^{\circ}\text{C}$ ), по окончании - утилизирован супернатант. В полученный сгусток клеток добавлено 200 мкл промывающего раствора и вновь образцы перемешаны на вортексе. По рекомендации производителя, анализ на цитометре проводили в течение 2 часов после окончания всех подготовительных процедур, пробирки с образцами выдерживали на закрытой ледяной бане.

### **2.3.5. Проточная цитометрия. Получение и представление данных**

Анализ проводили на лазерном проточном цитометре FACS Calibur (Becton Dickinson, США), оснащенном синим (488нм) и красным (635 нм) лазерами. Гейтинг базофилов осуществляли по экспрессии мембранно - ассоциированного IgE в соответствии с рекомендациями производителями тест – системы.

Для оценки уровня активации базофилов по экспрессии CD63 (gp53) использовали коэффициент соотношения процента стимулированной аллерген - специфической дегрануляции базофилов (%) в образцах с аллергенами к уровню их спонтанной дегрануляции в нестимулированном контроле (%). Тест определяли как положительный при индексе активации базофилов более двух [17,34,63,90]. Также учитывалась инструкция к аллергенам яда перепончатокрылых насекомых (BUEHLMANN, Flou-CAST-Allergens (Швейцария)), согласно которой результаты оцениваются как положительные, при условии наличия более 10% активированных базофилов в пробе с аллергеном. В нашей работе, если у больного индекс активации базофилов составил 2 и более, но результат в пробе с аллергеном имел значение, не превышающее 10 %, то данные результаты анализировались повторно. Процент активированных базофилов в отрицательном контроле в среднем составил 2,39 [1,8; 3,16] %. Также в каждой постановке учитывали результаты позитивного контроля с хемотаксическим пептидом fMLP. Результаты позитивного контроля в нашем исследовании в среднем составили 42,7[28,5; 55,7] %.

На рис. 3 и 4 представлены данные гистограммы, полученные во время выполнения теста.

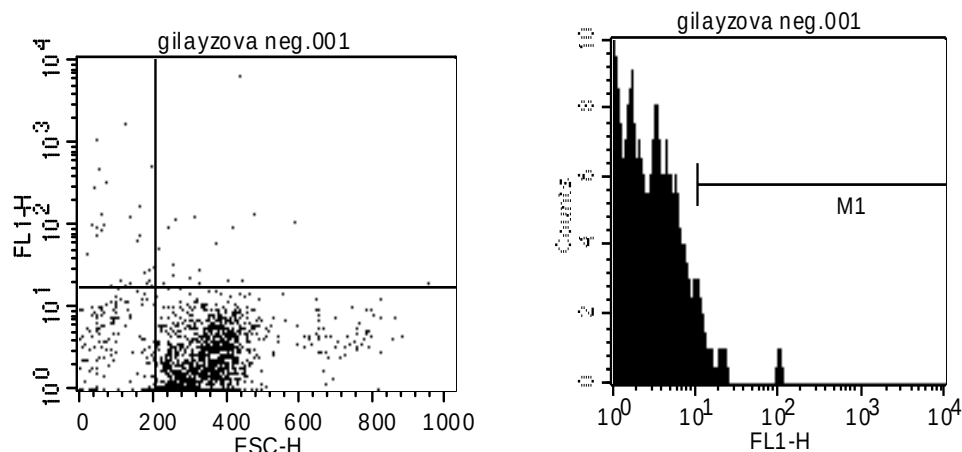


Рис. 3. Гистограмма лабораторных анализов пациентки Г., 1964 г.р. во время анализа данных (негативный контроль: 1,8% активированных базофилов).

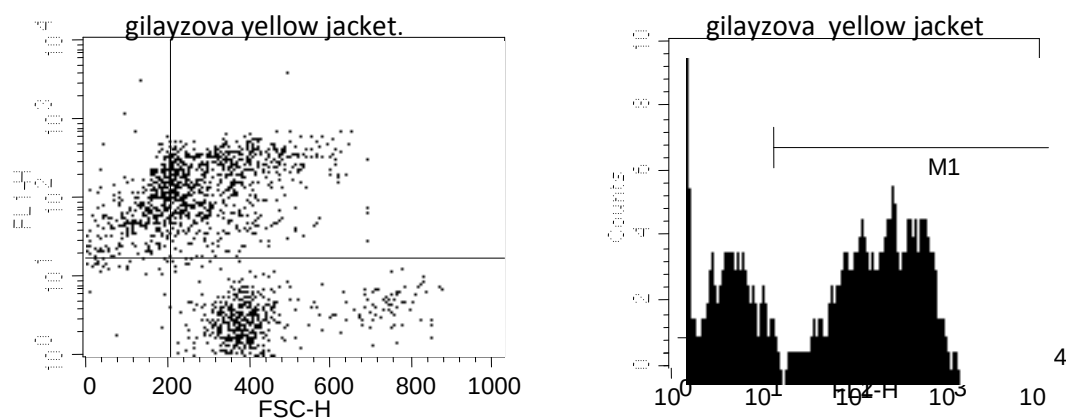


Рис. 4. Гистограмма лабораторных анализов пациентки Г., 1964 г.р. (инкубация с аллергеном осы: 57% активированных базофилов).

### 2.3.6. Оценка уровня сывороточной триптазы.

Образцы крови для исследования получали после эпизодов острой САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми у пациентов не менее чем через 2 недели (диапазон составил от 2 до 364 недель). Венозную кровь пациентов центрифугировали в течение 15 минут при температуре +4<sup>0</sup>С. Полученную сыворотку разливали в криопробирки по 500 мкл и замораживали.

Определение клеточного фермента – триптазы в сыворотке крови проводили иммунофлуоресцентным методом с применением коммерческих реагентов, согласно инструкции производителя («UniCAP 100», Phadia, Швеция). Норма триптазы составляет 3,8-11,4 мкг/л.

## 2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Полученные данные были обработаны с использованием современных методов анализа (пакета программ SPSS v.13.0 и STATISTICA 7.0). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Ввиду того, что выборка отличалась от нормального распределения, использовались непараметрические методы статистики. Независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью рангового анализа вариаций по Крускала – Уоллиса с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни (Mann – Whitney U-Test). [5]. Данные представлены в виде  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – 25% и 75% квантили рассматриваемой выборки. Выявление корреляционной зависимости между показателями проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась значимой при условии  $r \geq 0,4$ ;  $p \geq 0,05$ . Для анализа качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$ . Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот (с уровнем значимости 0,05) [5, 7]. Определяли также чувствительность и специфичность методов диагностики. Чувствительность отражает долю истинно положительных результатов, специфичность отражает долю отсутствия ложноположительных результатов [203].

С целью выявления предикторов возникновения АШ был выбран пошаговый алгоритм бинарной логистической регрессии. Для построения бинарной логистической модели использовался статистический пакет SPSS v.13. Изучали вероятность достижения конечной точки (развития АШ), которое может произойти или не произойти. Вероятность наступления неблагоприятного события для некоторого случая в рамках метода логистической регрессии рассчитывалась по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где  $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$ ,



$X_{1,2,...n}$  – значения независимых переменных;  $b_{1,2,...n}$  – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии;  $a$  – константа, которая также вычислялась в ходе анализа.

Для выявления параметров, значимо влияющих на результат, расчёты проводились с использованием метода пошагового включения.

При значении  $p < 0,5$  (<50%), предполагалось, что АШ не наступит,  $p > 0,5$  (>50%) – предполагалась высокая степень развития АШ.

Для всех видов анализа отличия показателей расценивали как статистически значимые при  $p \leq 0,05$  [42.]

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### **3.1. Частота встречаемости и этиология анафилактического шока в структуре острых аллергических реакций по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ №7» города Казани (2001-2012 гг.)**

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ № 7» за период с 2001 по 2012 гг.

За исследуемый период в связи с различными ОАР госпитализировано 7865 пациентов в возрасте от 14 до 80 лет, что составило 48% (ДИ: 47-49%) от общего числа госпитализированных больных, из этого следует, что в структуре госпитальной заболеваемости ОАР составляют каждый второй случай. Средний возраст пациентов с ОАР составил  $44,0 \pm 3,05$  лет. Среди них с диагнозом «АШ» поступило 514 пациентов (возраст от 14 до 69 лет). АШ был диагностирован у 285 женщин (55%, ДИ: 51-59%) и 229 мужчин (44%, ДИ: 40-48%). Средний возраст пациентов с АШ составил  $42,5 \pm 3,25$  лет.

В структуре госпитальной заболеваемости среди всех клинических форм ОАР количество больных с АШ составило 7% (ДИ: 6-7%) от всех ОАР, занимая третье место после острой крапивницы и ангиоотека (62%), и различных проявлений аллергических дерматитов (18%) (рис. 5).

Ежегодно госпитализируются от 36 до 55 пациентов с АШ, наибольшее абсолютное число госпитализированных больных в связи с АШ отмечено в 2005 г. и 2011 г., что, по-видимому, связано с ростом ОАР в целом в эти годы. Динамика госпитализаций представлена на рис. 6.

За анализируемый период наблюдалась четкая тенденция роста числа госпитализируемых пациентов с неотложными аллергическими состояниями. Так,

если в 2001 году было госпитализировано 353 пациента с ОАР (33,8%, ДИ: 31-36% от числа пролеченных больных в этот год), то уже в 2012 году число больных с ОАР составило 1103 пациента (68%, ДИ: 66-70%), что свидетельствует о трехкратном увеличении госпитализаций с ОАР за исследуемый период, тогда как увеличение общего числа госпитализированных больных в аллергологическое отделение за этот период составило 61% (со 1006 пациентов в 2001 г. до 1620 пациентов в 2012 г.).

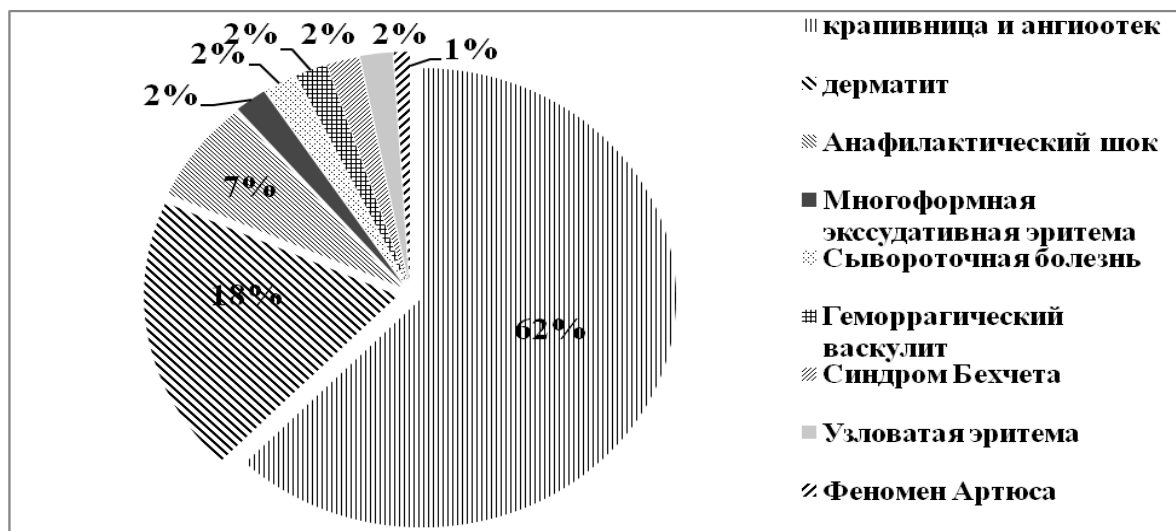


Рис. 5. Клинические проявления острых аллергических реакций по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ№ 7» (2001-2012 гг.).

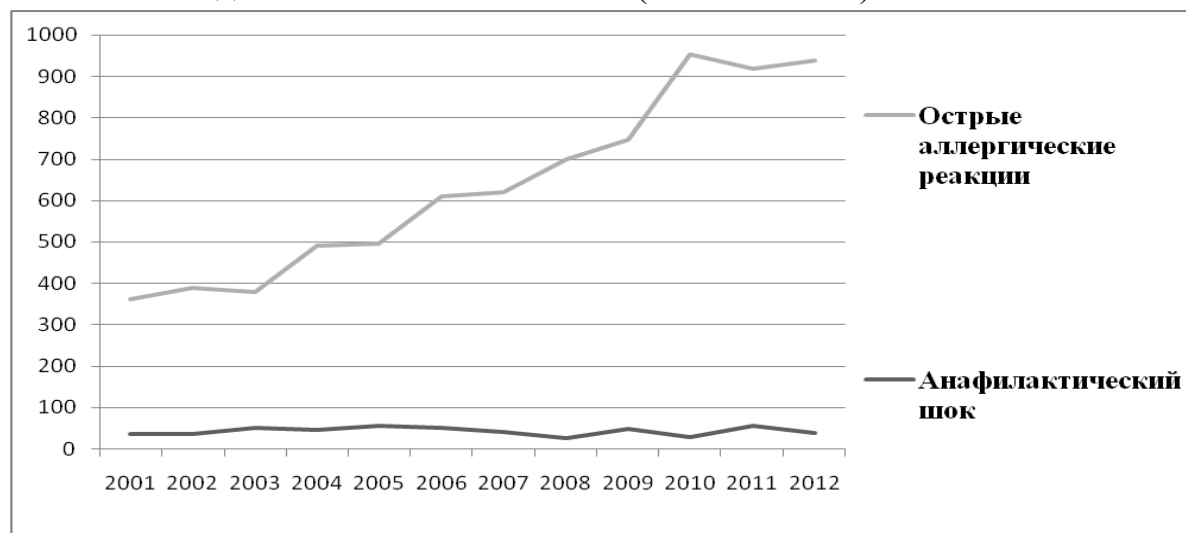


Рис. 6. Динамика госпитализаций пациентов с острыми аллергическими реакциями в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ№7» за период с 2001-2012 гг.

В структуре этиологических факторов ОАР ведущее место занимают лекарственные препараты – 4780 случаев (60%, ДИ: 59-61%); на втором месте – укусы насекомых - 1257 ОАР (17%, ДИ: 15-17%), пищевые продукты - 541 (6%,

ДИ: 6-7%), другие причины (неклассифицированные) - 465 (6%, ДИ: 5-6%); в 802 случаях причину ОАР установить не удалось (10%, ДИ: 9-10%) (рис. 7).

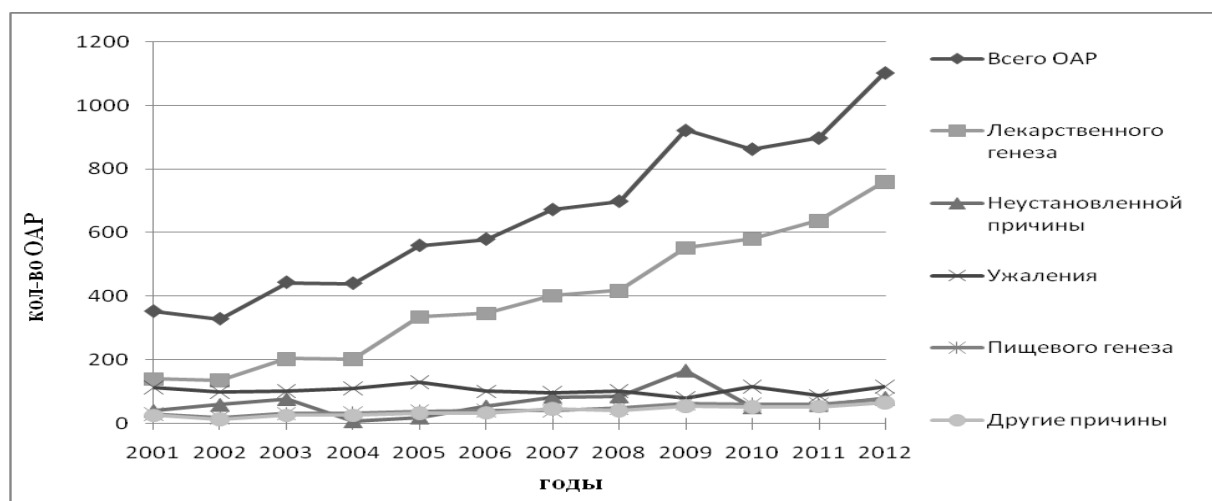


Рис. 7. Динамика госпитализаций больных с острыми аллергическими реакциями, вызванными различными этиологическими факторами (2001-2012 гг.)

При анализе этиологии АШ было показано, что наиболее частой причиной являлись лекарственные препараты – 309 случаев (60%, ДИ: 55-64%) и укусы перепончатокрылыми насекомыми - 140 случаев (27%, ДИ: 23-31%), реже - пищевые продукты (34 случая (7%, ДИ: 5-9%)); в 31 случае причины АШ (6%, ДИ: 4-8%) были отнесены в группу «другие» (рис. 8).

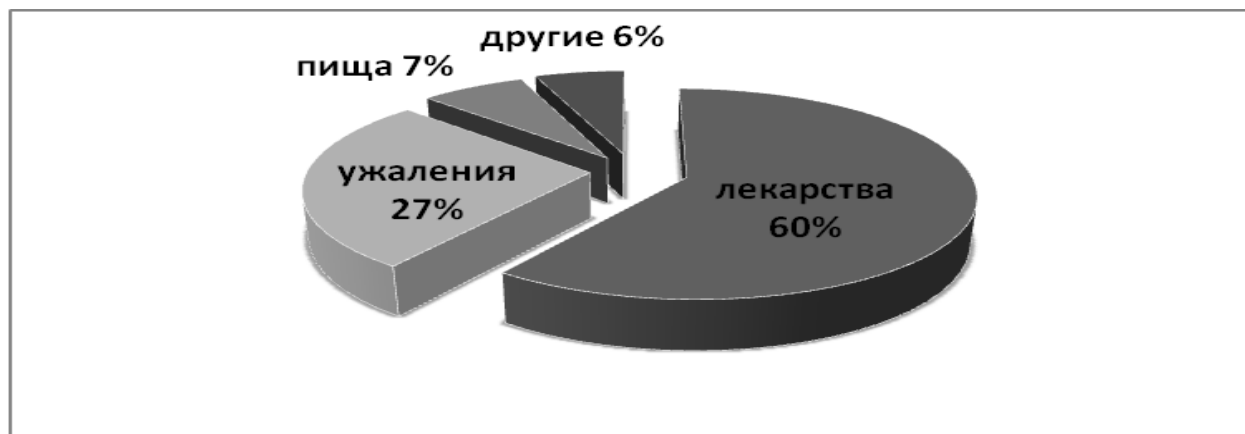


Рис. 8. Этиологические факторы АШ по данным госпитализаций в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ №7» (2001-2012 гг.).

В связи с высокой частотой встречаемости АШ среди ОАР был рассчитан риск развития АШ в группе ОАР на лекарственные препараты, укусы перепончатокрылыми насекомыми и пищевые продукты. Результаты показали, что наибольший риск развития АШ возможен среди ОАР на ужаление перепончато-

крылыми насекомыми (11%), затем - среди ОАР, развившихся на лекарственные препараты (6,4%), реже - на пищевые продукты (6,2%) и на неопределенные агенты (6,1%). Процентное выражение риска развития АШ на различные этиологические факторы представлено на рис. 9.

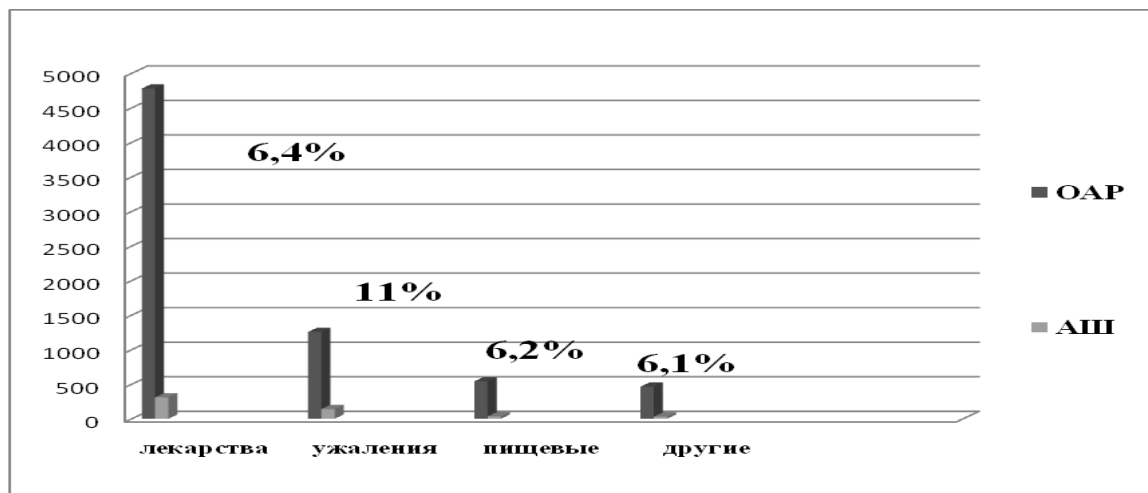


Рис. 9. Риск развития АИТ в зависимости от этиологических факторов по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ №7» (2001-2012гг.).

Таким образом, проводя сравнительную оценку полученных данных с ранее проведенным исследованием, используя равные временные интервалы, мы отметили, что произошло трехкратное увеличение количества госпитализаций в связи с ОАР (с 1619 пациентов за период 1992-2000 гг. до 5354 за период 2001-2009 гг.), а также более чем двукратное возрастание доли пациентов с ОАР в общей структуре госпитализированных больных с 19,5% до 47% за те же временные интервалы соответственно. Особую тревогу вызывал рост пациентов с АИТ (152 за период 1992-2000 гг. и 390 за период 2001-2009 гг.) [45]. Оценка частоты развития ОАР показала увеличение ежегодного показателя заболеваемости с 1,2 на 10000 населения в 1992 г. до 9,4 на 10000 населения в 2012 году; среди них заболеваемость АИТ составила 0,034 на 10000 населения в 1992 году и 0,37 на 10000 населения в 2012 году. Полученные данные подтверждают общую тенденцию роста числа острых аллергических заболеваний, в том числе и АИТ в мире [79, 100, 139, 140, 168, 193].

Несмотря на то, что в структуре этиологических факторов АИТ ведущее место занимают лекарственные препараты (60%, ДИ: 55-64%), риск развития АИТ

оказался наибольшим среди ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми и составил 11% (в сравнении с 6,4% на прием лекарственных препаратов), что обусловило актуальность выполняемой работы.

### **3.2. Частота встречаемости и клинические проявления острых аллергических реакции на ужаления перепончатокрылыми насекомыми**

За период 2001-2012 гг. в аллергологическое отделение поступило 1257 пациентов с ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми (мужчин 681 (53%, ДИ: 51-56%), женщин - 576 (47%, ДИ: 43-48%)), что составило 16% (ДИ: 15-17%) от всех ОАР. Средний возраст составил  $44,7 \pm 4,25$  лет. Отмечено увеличение общего числа пациентов с ОАР на ужаление с 98 пациентов в 2001 г. до 116 в 2012 г. Сравнивая динамику показателей госпитализации пациентов с АШ в различные годы, можно заключить, что различия в количестве больных с реакциями на ужаление зависят от целого ряда причин. Так, рост АШ на ужаление в 2005 г. (16 человек (12% в структуре ОАР на ужаление)) был, очевидно, связан с увеличением ОАР на ужаление в целом. Кроме того, на проявления ОАР в виде АШ могут влиять такие факторы, как тяжесть предшествующей реакции, степень воздействия аллергена, место ужаления, прием некоторых лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных средств, употребления алкоголя, физические нагрузки и различные инфекционные заболевания) [11]. Динамика госпитализаций пациентов с ОАР на ужаление представлена на рис. 10.

Пациенты поступали в стационар с апреля по октябрь, пик госпитализаций был зафиксирован в августе (35%, ДИ: 32-38%), что связано с увеличением популяции насекомых в этот период (рис. 11).

Современная классификация ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми включает выраженную местную реакцию, а также четыре степени тяжести клинического течения (Mueller H.L., 1966) [158].

Структура клинических проявлений ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми представлена на рис. 12.

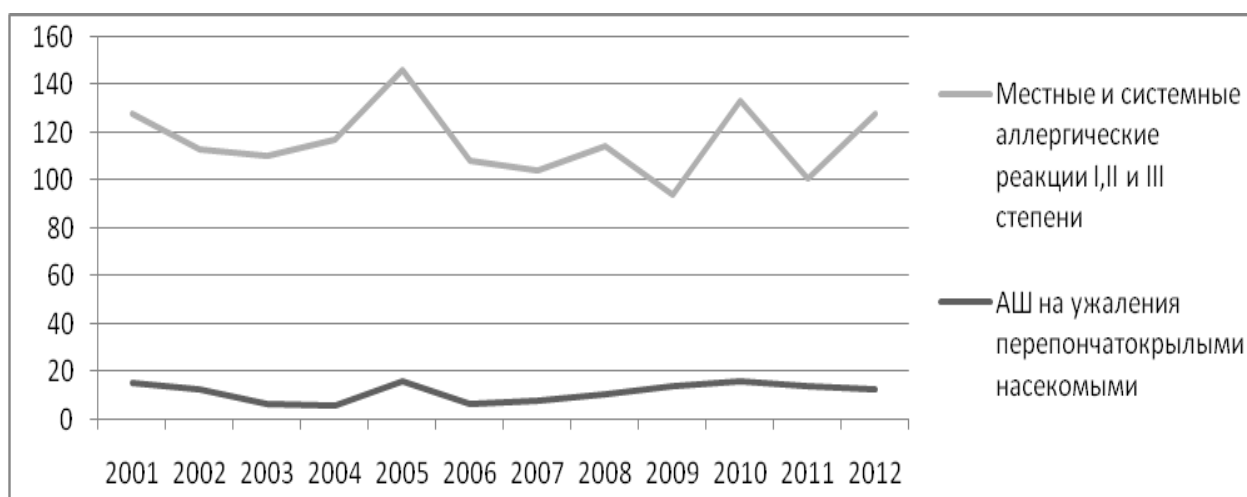


Рис. 10. Динамика госпитализаций больных с ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ №7» за 2001-2012 гг.

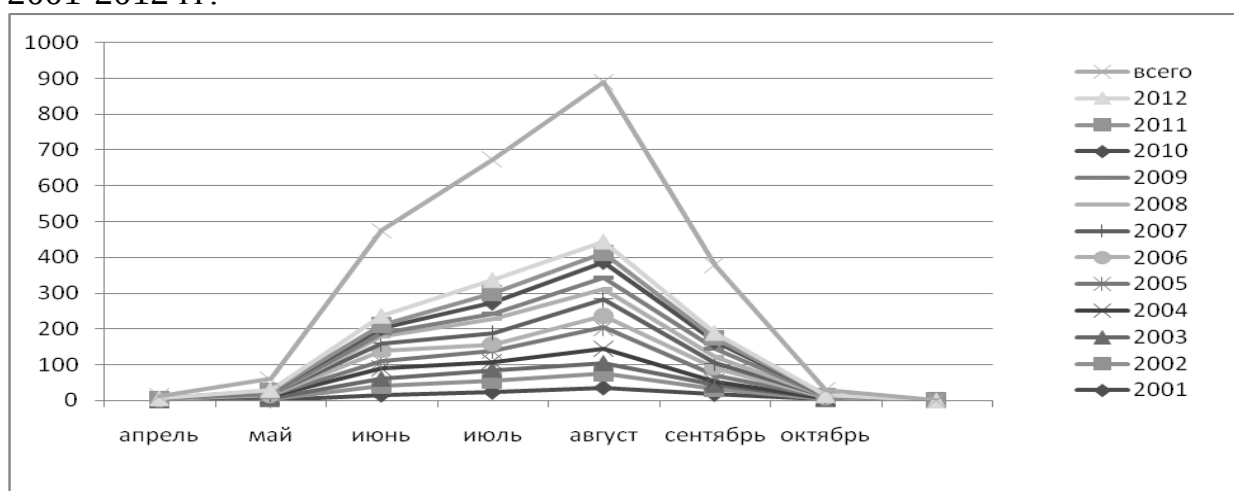


Рис. 11 Частота ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми по месяцам (2001-2012 гг.).

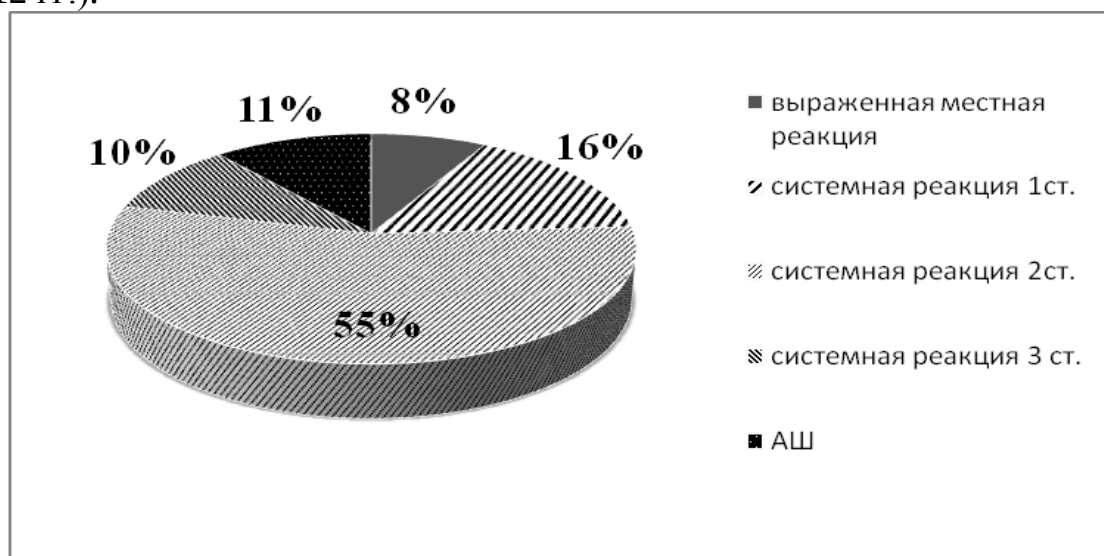


Рис. 12 Структура клинических проявлений ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7» (2001-2012 гг.).

Выраженная местная реакция (для нее характерно образование волдыря более 10 см в диаметре, зуд кожи, гиперемия, явления дерматита, отек, сохраняющийся более 24 часов, вовлечение в процесс всей конечности) выявлена у 98 пациентов (8%, ДИ: 5-8%). Некоторые исследователи определяют выраженную местную реакцию при вовлечении в область отека двух суставов, в нашем исследовании подобный отек был зафиксирован у 17 пациентов (2%, ДИ: 1-3%). Наиболее часто разлитой отек и гиперемия развивалась при ужалении в область верхних и нижних конечностей (3%, ДИ: 2-4%) и в периорбитальную область, что чаще всего приводило к закрытию глаз вследствие отека (3%, ДИ: 2-4%).

С САР I степени и диагнозом «Острая крапивница на ужаление перепончатокрылыми насекомыми» госпитализировано 198 пациентов (16%, ДИ: 13-17%). По нашим наблюдениям, у большинства пациентов явления уртикарной сыпи на фоне лечения купировались в течение нескольких часов от момента ужаления (83%, ДИ: 77-88%); лишь у 32 пациентов (17%, ДИ: 12-23%) потребовалось более длительное лечение крапивницы.

В большинстве случаев уртикарные высыпания сопровождались развитием ангионевротического отека. С диагнозом «Острая крапивница и ангиоотек на ужаление» (САР II степени) госпитализировано 688 человек (55%, ДИ: 51-56%); данное состояние было сопряжено с опасностью нарастания отека и риском развития асфиксии: 75 человек (5%, ДИ: 4-7%) были госпитализированы с жалобами на чувство кома в горле, затруднение глотания, осиплость голоса, чаще всего возникшие при случайном проглатывании насекомых вместе с пищевыми продуктами и напитками.

С признаками дыхательной недостаточности (САР III степени) - присоединением одышки экспираторного характера, чувством нехватки воздуха, кашлем с вязкой мокротой, дистанционными хрипами госпитализировано 133 человек (10%, ДИ: 8-11%); из них 13 пациентов (15%, ДИ: 9-22%) наблюдались с диагнозом «Бронхиальная астма», 8 пациентов - с диагнозом «Аллергический ринит» (6%, ДИ: 3-12%).

С клиникой АШ - САР IV степени госпитализировано 140 человек, что со-



ставило 11% в общей структуре ОАР (ДИ: 9-13%).

Анализ локализации места ужаления у пациентов с большими местными реакциями и САР I, II и III степени показал, что наиболее часто острая реакция развивалась при ужалении в верхнюю конечность 397 случаев (35%, ДИ: 32-38%), нижнюю конечность - 286 случаев (27%, ДИ: 24-29%), ужаления в область туловища - 116 (10%, ДИ: 8-12%), в 98 случаях (8%, ДИ: 7-10%) - область головы (волосистая часть головы, щеки, нос, веки), 75 (6%, ДИ: 5-8%) - ужаления в полость рта, 51 случай (4%, ДИ: 3-5%) - шея и в 38 случаях (3%, ДИ: 2-4%) наблюдались множественные ужаления. В 56 (5%, ДИ: 3-6%) случаях сведений о локализации места ужаления не было.

В большинстве случаев ОАР были вызваны единичным ужалением осами – 698 случаев (55%, ДИ: 52-58%); пчелами - 326 случаев (26%, ДИ: 23-28%), шершнями – 37 случаев (3%, ДИ: 2-4%), шмелями – 25 случаев (2%, ДИ: 1-3%). 133 пациента (10%, ДИ: 8-12%) не могли точно идентифицировать ужалившее насекомое. В 38 случаях (3%, ДИ: 2-4%) реакция была вызвана множественным ужалением пчелами и осами (рис. 13).

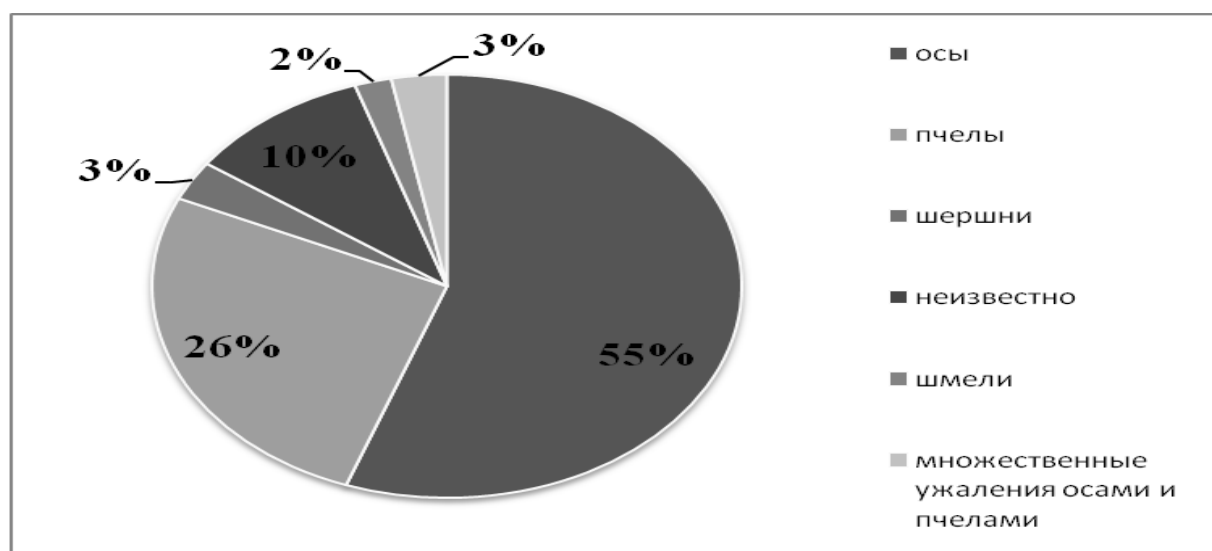


Рис. 13. Насекомые, вызвавшие развитие ОАР за период с 2001-2012 гг.

При сборе анамнеза было выявлено, что время развития клинических симптомов ОАР от момента ужаления в большинстве случаев составляло от 20 минут (20%, ДИ: 17-22%) до 1 часа (24%, ДИ: 22-26%), вместе с тем, наблюдались и реакции, интенсивность которых нарастала в течение суток (10%, ДИ: 8-12%) (рис. 14).

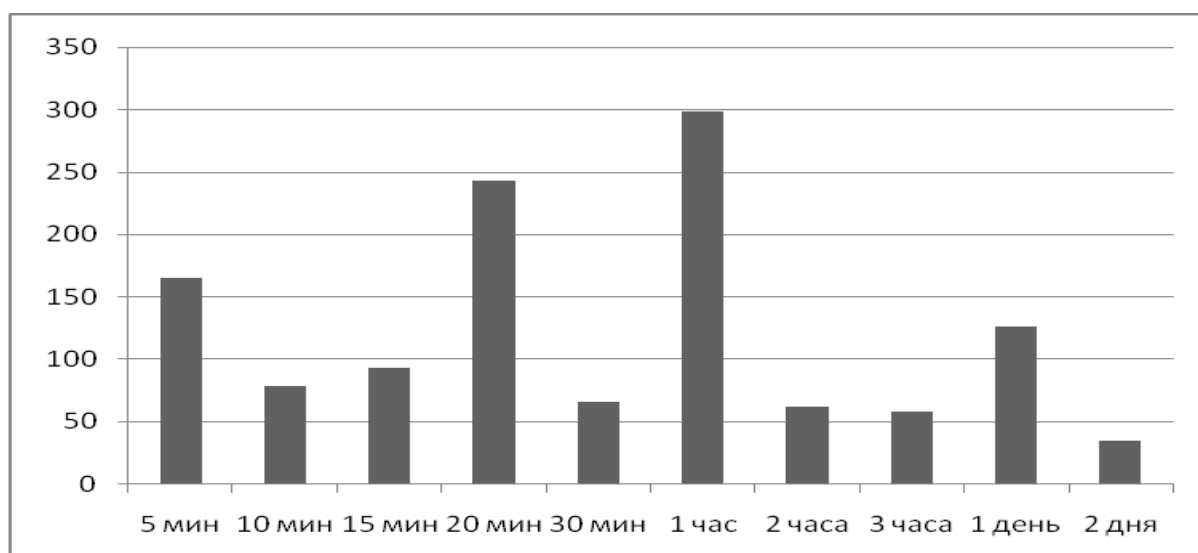


Рис. 14. Время развития клинических симптомов ОАР от момента укуса по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7» (2001-2012 гг.).

Отягощенный аллергологический анамнез выявлен у 275 пациентов (22%, ДИ: 19-24%) с ОАР на ужаление насекомыми, из них 123 пациента указали на наличие лекарственной аллергии (10%, ДИ: 8-11%); 98 пациентов (7%, ДИ: 6-9%) отмечали различные аллергические реакции на предыдущие укусы, пищевая аллергия была в 26 случаях (2%, ДИ: 1-3%). В 28 случаях (2%, ДИ: 1-3%) причину установить не представлялось возможным.

Выявлено 4 осложнения, возникших в результате укуса осами – гематома правой орбитальной области, парестезия кожных покровов нижней конечности и развитие абсцесса в области укуса (молочная железа и палец кисти).

Полученные результаты свидетельствуют о росте числа госпитализаций пациентов с ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми с 1.9% (ДИ: 0.3-4.8%) в структуре всех ОАР в 1992 г. до 9% (ДИ: 7-10%) в 2012 г., что также отражает общую тенденцию роста ОАР в структуре госпитализаций за 20-летний период [45]. За исследуемый период в большинстве случаев реакции были вызваны укусами осами (55%, ДИ: 52-58%). Каждый четвертый пациент с ОАР имел отягощенный аллергологический анамнез. Наиболее часто клиника ОАР на ужаление проявлялась в виде острой крапивницы и ангиоотека (54%, ДИ: 51-56%).

### **3.3. Анафилактический шок на ужаление в структуре системных аллергических реакций на укусы перепончатокрылыми насекомыми**

Среди анализируемых нами САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, АШ был диагностирован у 140 пациентов, что составило 11% (ДИ: 10-14%) среди САР и 11% (ДИ: 9-13%) в общей структуре ОАР реакций на ужаление. Средний возраст пациентов составил  $43.6 \pm 3,75$  лет. Мужчин было 80 (57%, ДИ: 49-66%), женщин - 60 (43%, ДИ: 34-51%). У половины госпитализированных - 70 пациентов (50%, ДИ: 41-58%) АШ был вызван ужалением осами, у 36 (25%, ДИ: 18-33%) пациентов - пчелами, у 5 (3%, ДИ: 1-8%) – шершнями; 4 (3%, ДИ: 0.9-7%) шмелями; в 10 (7%, ДИ: 3-13%) случаях ужалившее насекомое не было определено, и в 15 (10%, ДИ: 6-17%) случаях наблюдались множественные укусы (в 9 случаях - осами и в 6 – пчелами).

Симптомы АШ развивались внезапно в течение нескольких минут от момента укуса; в большинстве случаев время развития реакции составляло до 5 минут (41%, ДИ: 33-50%) и в 31% - до 10 минут (ДИ: 24-39%).

Клинически наблюдаемые случаи АШ на ужаление перепончатокрылыми проявились в виде синдромов:

1. Острой сердечно-сосудистой недостаточности с гипотонией, потерей сознания, головокружением - 112 случаев (80%, ДИ: 72-85%);
2. Острой дыхательной недостаточности с развитием экспираторной одышки и отеком гортани - 101 случай (72%, ДИ: 64-78%);
3. Поражения кожи и слизистых с развитием кожных аллергических реакций в виде крапивницы и ангиотека - 109 случаев (77%, ДИ: 70-83%);
4. Абдоминального синдрома (тошнота, рвота, боли в животе, непроизвольная дефекация) - 63 случая (45%, ДИ: 37-53%);
5. Церебрального синдрома с симптомами поражения центральной нервной системы и развитием судорог - 17 случаев (12%, ДИ: 7- 18%).

Следует отметить тот факт, что практически у каждого второго пациента наблюдалось развитие одновременно двух или трех клинических синдромов АШ.

По ведущей клинической симптоматике были выделены следующие формы АШ (Лопатин А.С., 1983). Наиболее часто встречалась типичная форма АШ (51%, ДИ: 43-49%), гемодинамическая форма подтверждена у 30% (ДИ: 23-38%) пациентов, асфиктическая форма – у 11% (ДИ: 6-17%) пациентов. Значительно реже встречалась абдоминальная форма шока – у 6% (ДИ: 3-11%) пациентов. Достаточно редко диагностировали церебральную форму АШ – в 2% случаев (ДИ: 0,5-6%) (таблица 11).

Таблица 11

Клинические варианты АШ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми по данным аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7» за период 2001-2012 гг.

| Клинические варианты   | Число случаев АШ |                     |
|------------------------|------------------|---------------------|
|                        | абс. число       | % от АШ на ужаление |
| Типичная форма         | 72               | 51%                 |
| Гемодинамическая форма | 42               | 30%                 |
| Асфиктическая форма    | 15               | 11%                 |
| Абдоминальная форма    | 8                | 6%                  |
| Церебральная форма     | 3                | 2%                  |

Анализ вариантов клинического течения АШ показал, что преобладало острое доброкачественное течение АШ (78 пациентов или 55% (ДИ: 7-64%) от всех случаев АШ на ужаление). У 58 пациентов (41%, ДИ: 33-50%) было диагностировано затяжное течение АШ, из них в связи с нарастающим снижением артериального давления 39 человек (67%, ДИ: 53-78%) были переведены в отделение реанимации на 1 сутки. Рецидивирующее течение АШ зафиксировано в 4 случаях (3%, ДИ: 0,9-7%). Во всех этих случаях пациенты изначально отказывались от госпитализации после оказания неотложных мероприятий, но через 2-3 часа отмечали ухудшение состояния, повторно вызывали СМП и госпитализировались. Абортивного и злокачественного течения среди анализируемых нами случаев АШ не выявлено (таблица 12).

При анализе степени тяжести АШ оказалось, что в большинстве случаев наблюдалось легкое течение АШ - 74 пациента (53%, ДИ: 44-61%), в 21 случае (15%, ДИ: 10-21%) диагностировано среднетяжелое течение АШ. В 39 (67%, ДИ: 53-78%) случаях пациентам потребовалась консультация реаниматолога, после

которой они были переведены в отделение реанимации на одни сутки до стабилизации тяжелого состояния. Бригадами СМП были доставлены 6 (ДИ: 2-9%) пациентов в тяжелом состоянии и госпитализированы в отделение реанимации сроком от 1-2 суток. За анализируемый период летальных исходов от АШ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми зафиксировано не было.

Таблица 12

Типы течения АШ на ужаление по данным аллергологического отделения  
ГАУЗ ГKB №7 г. Казани (2001-2012 гг.)

| Типы течения                     | Количество случаев |     |
|----------------------------------|--------------------|-----|
|                                  | абс.               | %   |
| Острое доброкачественное течение | 78                 | 55% |
| Затяжное течение                 | 58                 | 41% |
| Рецидивирующее течение           | 4                  | 3%  |
| Абортивное течение               | —                  | —   |
| Острое злокачественное течение   | —                  | —   |

Анализ локализации места ужаления показал, что в 40 случаях (29%, ДИ: 21-36%) АШ был спровоцирован ужалением в голову (лицо, веко, щеки, волосистую часть головы), в 26 случаях (19%, ДИ: 13-25%) - в верхние конечности, 17 пациентов (12%, ДИ: 7-18%) были ужалены в нижнюю конечность, 15 (11%, ДИ: 6-16%) - в шею, в 15 случаях (11%, ДИ: 6-16%) были множественные ужаления, в 8 случаях (6%, ДИ: 2-10%) местом ужаления явились полость рта (небо, язык, слизистая губ). Не было данных о месте ужаления в 12 случаях (9%, ДИ: 4-14%).

Сравнительный анализ зависимости тяжести аллергической реакции от места ужаления показал, что клиника АШ в 29% случаях была спровоцирована ужалением в область головы (лицо, веко, щеки, волосистую часть головы), реже (19%) – в область верхней конечности, в то время как большие (местные) реакции и САР I, II и III степени чаще развивались при ужалении в верхнюю (35%) и нижнюю конечности (27%).

Отягощенный аллергологический анамнез (ОАА) по инсектной аллергии был выявлен у 49 пациентов из 140 (35%, ДИ: 27-43%). Из них у 17 (12%, ДИ: 7-18%) на предыдущие ужаления развивалась большая местная реакция, у 16 (11%, ДИ: 7-17%) - наблюдались САР в виде крапивницы и ангиоотека или их сочета-

ния, и в 6 случаях (4%, ДИ: 1-9%) был диагностирован АШ на ужаление (2 случая - ужаление осы и 4 случая - ужаление пчелы).

При анализе сопутствующих аллергических заболеваний у четырех пациентов с АШ на ужаление выявлен анамнез бронхиальной астмы (2%, ДИ: 0,9-7%); 3 пациента страдали аллергическим ринитом (2%, ДИ: 0,5-6%). Для сравнения: у пациентов с САР III степени бронхиальная астма как сопутствующее заболевание встречалась чаще (13 (15%), ДИ: 9-22%), но данные достоверно не значимы ( $p>0.05$ ). 8 пациентов с САР III степени в анамнезе имели аллергический ринит (6%, ДИ: 3-12%).

Подавляющее большинство пациентов – 123 человека (88%, ДИ: 81-92%) были доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи (СМП), реже - родственниками (12%, ДИ: 7-18%).

В течение первого часа после развития реакции на ужаление насекомого в приемный покой стационара было доставлено 64 пациента (45%, ДИ: 37-54%), в течение первых 2 часов - 54 (38%, ДИ: 30-47%), на 3-м часу развития АШ - 18 (12%, ДИ: 8-19%), в течение 1-х суток - 4 пациента (3%, ДИ: 0,9-7%).

Особый интерес представляло изучение фармакотерапевтических мероприятий при АШ. Проведенный нами анализ медицинской документации показал, что в направительных листах СМП наиболее частым назначением являлось сочетание глюкокортикостероидов (ГКС) и антигистаминных препаратов – в 77 случаях (55%, ДИ: 46-63%); сочетание адреналина, ГКС и антигистаминных препаратов использовали в 42 случаях (30%, ДИ: 22-38%); введение только антигистаминных препаратов – в 12 (8%, ДИ: 4-14%); в 9 случаях (6%, ДИ: 3-12%) был введен только ГКС (рис. 15).

Несмотря на то, что адреналин является препаратом первой линии для купирования симптомов АШ, из всех пациентов, доставленных с диагнозом «Анафилактический шок на ужаление», по данным карт вызова СМП только 42 (30%, ДИ: 22-38%) был введен адреналин парэнтерально, а в двух случаях было проведено также и обкалывание места ужаления раствором адреналина.

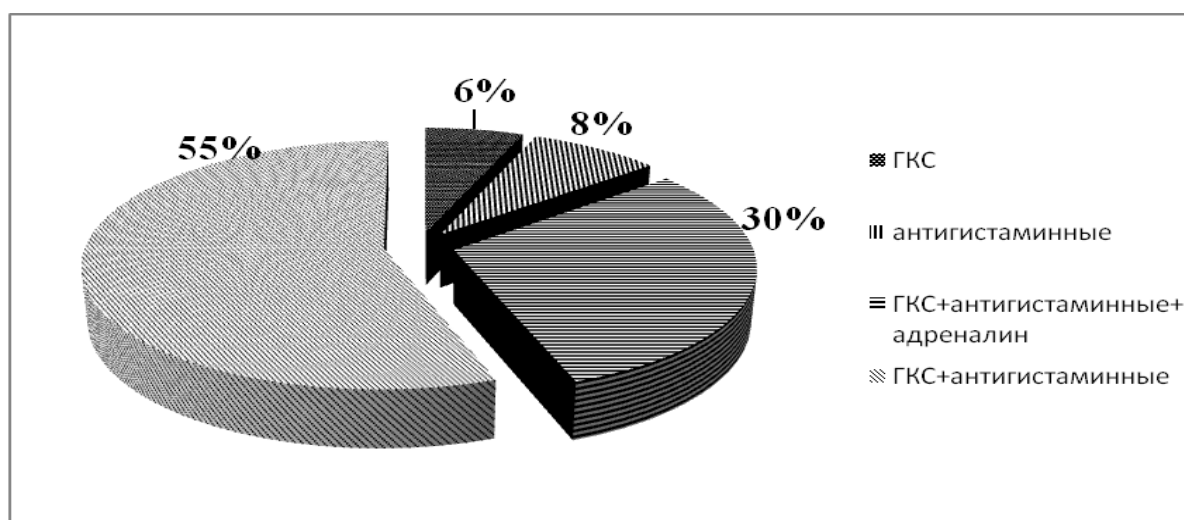


Рис. 15. Лекарственные средства, используемые СМП для оказания неотложной помощи при развитии АШ (2001-2012 гг.).

Бригадами СМП на первичном этапе оказания неотложной помощи адреналин в дозе 0.3 мл был введен 16 пациентам (11%, ДИ: 7-17%), 0.5 мл - 13 (9%, ДИ: 5-15%), 1.0 мл - 11 (8%, ДИ: 4-13%). Некорректно низкие дозы адреналина на этапе оказания неотложной помощи были введены 2 пациентам: 0.25 мл (0,7%, ДИ: 0.1-3%) и 0.2 мл (0,7%, ДИ: 0.1-3%) соответственно. В 9 случаях (6%, ДИ: 3-11%) в связи с низким артериальным давлением пациента сразу в приемном покое стационара была введена повторная доза адреналина в объеме 0.3 мл с положительным терапевтическим эффектом.

Остальные 98 пациентов (70%, ДИ: 61-77%) с АШ на ужаление, которым на этапе оказания неотложной помощи бригадами СМП не был введен адреналин, доставлены в стационар с жалобами на головокружение (94%, ДИ: 87-98%), слабость (96%, ДИ: 90-99%), тошноту (73%, ДИ: 63-81%); у 78% (ДИ: 68-85%) были высыпания на коже, у 70% - отеки (ДИ: 60-78%), у 85% - зуд кожи (ДИ: 75-90%). Рвота была у 48% (38-59%), диарея - у 26% (ДИ: 18-36%). Из них 53 пациента (53%, ДИ: 42-63%) указали на потерю сознания сразу после ужаления.

Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую частоту встречаемости АШ на укусы перепончатокрылыми насекомыми как в структуре госпитализаций с АШ (27%, ДИ: 23-31%, второе место после ЛАШ (60%, ДИ: 55-64%)), так и среди всех ОАР на ужаление (11%, ДИ: 9-13%). Данные сопоставимы с результатами исследования И.Д.Решетниковой по анализу частоты

ОАР в г. Казани за период с 1992-2000 гг. (27,6% АШ на укушения и 67,8% ЛАШ).

Мы провели сравнительный анализ наших данных с результатами исследования S.A. Rudders и др. (2010), в котором также изучали медицинские карты пациентов с САР на укушения [165].

Согласно нашему исследованию, мужчины оказались более подвержены риску развития ОАР на укушения (53%, ДИ: 51-56%), что сопоставимо с данными зарубежных исследователей, где реакции на укушения также преобладали среди мужчин (54%). По нашим данным, частота встречаемости выраженных местных реакций и САР составила 7% и 93% (среди них АШ - 27%) соответственно, тогда как в работе S.A. Rudders и др. частота встречаемости местных реакций была гораздо выше и составила 59%, а САР - 36% (26% соответствовали критериям анафилаксии (EAACI, 2010)) [127].

Сравнительный анализ по ведущим клиническим симптомам показал, что в большинстве случаев клиника САР на укушения характеризовалась кожными проявлениями (82%, ДИ: 79-84%) в нашей работе, аналогичные результаты были получены в работе зарубежных исследователей (кожные симптомы в 95% случаях) [165]. С клиникой сердечно-сосудистой недостаточности (гипотония, головокружения, обмороки) в нашей работе было госпитализировано 10% (ДИ: 8-11%) пациентов от всех САР на укушения, в работе S.A. Rudders и др. [165] - 5% пациентов.

Анализ наших данных показал, что для оказания неотложной помощи более чем в половине случаев бригады СМП использовали сочетание ГКС и антигистаминных препаратов (55%), что согласуется с результатами зарубежных авторов, где антигистаминные препараты были назначены в 77%, а ГКС в 56% случаях. Сопоставимые показатели были получены и по частоте введения препарата первой помощи при анафилактических реакциях - адреналина - 30% и 33% соответственно. Аналогичные результаты, свидетельствующие о недостатках оказания неотложной помощи при анафилактических реакциях, также были получены S. Clark и др. (2005) при анализе данных 15 североамериканских клиник неотложной



помощи, где пациентам с САР на ужаления на этапе оказания неотложной помощи в 69% случаях были назначены антигистаминные препараты, в 50% - ГКС и только в 12% случаях введен адреналин [84].

## ГЛАВА IV

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ЯДАМ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ

#### 4.1. Клиническая характеристика и анамнестические особенности исследуемых групп пациентов

Проведенное анкетирование позволило оценить клинические особенности течения и предпосылки к формированию САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми. Из 102 пациентов, включенных в исследование, у 50 (49%) пациентов был диагностирован АШ, в 12 (11%) – САР I степени, в 23 (22%) - САР II степени, САР III степени – 17 (16%) случаях (таблица 13).

Таблица 13

Клиническая характеристика пациентов с системными  
аллергическими реакциями на укусы (n=102)

| Насекомое  | Пол (абс./%) |         | Средний<br>возраст<br>(M $\pm$ m) | Клиника САР (H.L.Mueller) (абс./%) |            |             |                 |
|------------|--------------|---------|-----------------------------------|------------------------------------|------------|-------------|-----------------|
|            | мужчины      | женщины |                                   | I степени                          | II степени | III степени | IV степени (АШ) |
| пчела      | 18/17%       | 22/21%  | 42,34 $\pm$ 4,61                  | 5/4%                               | 8/6%       | 6/5%        | 20/19%          |
| оса        | 22/21%       | 22/21%  | 41,41 $\pm$ 4,11                  | 5/4%                               | 10/9%      | 8/6%        | 21/20%          |
| неизвестно | 10/9%        | 9/8%    | 40,78 $\pm$ 6,01                  | 2/1%                               | 5/4%       | 3/2%        | 9/8%            |
| всего      | 50/49%       | 52/50%  | 43,5 $\pm$ 3,75                   | 12/11%                             | 23/22%     | 17/16%      | 50/49%          |

**Пациенты с системными аллергическими реакциями I, II и III степени на ужаления перепончатокрылыми насекомыми (n=52).** В данной группе обследовано 52 пациента (28 мужчин и 24 женщины), средний возраст 41,9 $\pm$ 6,01 лет. У 23 (44,2%) пациентов аллергическая реакция вызвана ужалением осами, 19 (37%) - пчелами, 10 (19%) пациентов не могли назвать ужалившее насекомое. В 12 (11%) случаях у больных развилась САР I степени, с основными клиническими симптомами в виде зуда кожи и уртикарных высыпаний. В 23 (22%) случаях регистрировалась САР II степени, проявившаяся уртикарными высыпаниями и отеками различных частей тела, зудом кожи. У 5 (10%) пациентов этой группы разви-

лись отеки языка, которые связаны с ужалением при случайном проглатывании насекомого с пищей и напитками. К описанным выше симптомам присоединялись жалобы на затруднение глотания, ком в горле, осиплость голоса. САР III степени выявлена в 17 (16%) случаях, где помимо уртикарных высыпаний и отеков кожи, развилась осиплость голоса, и экспираторная одышка с дистанционными хрипами.

Аналогичные результаты были представлены в работе Mueller U.R. (1990), где САР I степени были выявлены в 8% случаях, САР II степени – 23%, САР III степени - 34%, АШ – 25% случаях [160]. Также по степеням тяжести САР анализированы в исследовании Р. Korosec и др. (2009) [131]. В работах, основанных на критериях ЕААСI (2010), САР на ужаления подразделяют на местные (выраженные), кожные и анафилактические реакции [84, 165].

На вопрос о времени развития клинических симптомов 13 (25%) пациентов отметили развитие симптомов в первые 20 минут, 15 (28%) – в течение 30 минут, 19 (36%) - в течение часа; у 3 (6%) пациентов симптомы нарастали в течение суток. Согласно литературным данным, наиболее часто явления острой крапивницы и ангиотека после ужаления развиваются в течение 30 минут, а более поздние (отсроченные) аллергические реакции наблюдаются спустя 4-6-12 часов у 2-5% пациентов, что сопоставимо с результатами нашей работы [11, 70].

Анализ анкет показал, что ранее 29 (56%) пациентов из перенесших САР были ранее ужалены перепончатокрылыми насекомыми, из них, согласно анкетам, в 12 (23%) случаях – пчелой, 11 (21%) – осой, шершнем – в 1 (2%) случае, пчелой и осой – в 5 (10%); 23 (44%) пациента до настоящей реакции не указали на ужаления. 15 (28%) пациентов указали на отягощенный аллергологический анамнез по инсектной аллергии, из них в 9 (17%) случаях отмечалась большая местная реакция на ужаление, в 4 (15%) – острая крапивница; крапивница в сочетании с ангиотеком - в 2 (4%) случаях. По данным литературных источников, в зависимости от тяжести предыдущей реакции, риск развития САР при повторном ужалении у пациентов с инсектной аллергией в анамнезе колеблется в пределах 20-70% (в нашей работе – 28%) [66, 165].

Отягощенный анамнез по аллергопатологии отмечен у 11 (27%) пациентов. Среди них больных бронхиальной астмой - 3 (6%) пациента, аллергическим ринитом - 4 (8%), с лекарственной аллергией – 2 (4%) пациента (аллергия на  $\beta$ -лактамы, НПВС). Из хронических заболеваний у 5 (10%) пациентов отмечена артериальная гипертензия. Постоянный прием ингибиторов АПФ указали 2 (4%) пациента,  $\beta$ -блокаторов - 2 (4%) пациента. Анализ литературы показал, что у пациентов с атопическими заболеваниями есть небольшая тенденция к повышенному риску развития САР при повторном ужалении, хотя данные статистически недостоверны [11].

В качестве первой помощи практически все пациенты указали прием антигистаминных препаратов. Лишь 8 (15%) пациентов отметили наличие аптечки первой помощи. Аналогичные результаты, свидетельствующие о недостаточной информированности пациентов о профилактических мерах по уменьшению вероятности укусов и об отсутствии набора неотложной помощи, были получены в исследованиях S. Clark (2005), T. Johnson (2006) и S.A. Rudders (2010) [84, 124, 165].

**Пациенты с диагнозом «Анафилактический шок» на укусы перепончатокрылыми насекомыми (n=50).**

Средний возраст пациентов составил  $43,95 \pm 4,73$  лет. АШ развился после укуса осой в 21 случае, пчелой - в 20 случаях, 9 пациентов не могли идентифицировать ужалившее насекомое. Преобладающие симптомы АШ представлены в таблице 14.

Сопоставление данных анкет и медицинской документации по пациентам показал, что в данной группе обследуемых АШ имел легкое течение в 26 (52%) случаях, средней степени тяжести - в 19 (38%) случаях; тяжелое течение АШ было диагностировано у 5 (10%) пациентов. Большинство пациентов - 40 (80%) человек были укушены на природе; в общественном месте - 6 (12%), на улице - 3 (6%), 1 (2%) человек – дома. Чаще всего развитие АШ было спровоцировано ужалением в область головы у 18 (36%) пациентов, по 8 (16%) случаев укусов в шею и туловище (16%), верхние и нижние конечности 13 (26%) случаев.

**Основные клинические симптомы АШ  
при ужалении перепончатокрылыми насекомыми (n=50)**

| Клинические проявления          | Количество больных |     |
|---------------------------------|--------------------|-----|
|                                 | абс.               | %   |
| Кратковременная потеря сознания | 46                 | 92% |
| Гипотония, головокружение       | 46                 | 92% |
| Слабость                        | 46                 | 92% |
| Потемнение в глазах             | 46                 | 92% |
| Чувство тревоги                 | 46                 | 92% |
| Учащенное сердцебиение, аритмия | 42                 | 84% |
| Уртикарная сыпь                 | 38                 | 76% |
| Зуд кожи                        | 38                 | 76% |
| Ангиоотеки                      | 23                 | 46% |
| Одышка, приступы удушья         | 18                 | 36% |
| Тошнота                         | 11                 | 22% |
| Рвота                           | 11                 | 22% |
| Боли в животе                   | 11                 | 22% |
| Судороги                        | 6                  | 12% |
| Непроизвольная дефекация        | 4                  | 8%  |
| Мочеиспускание                  | 4                  | 8%  |

Анализ литературных данных подтверждает, что имеет значение место ужаления; тяжелые системные реакции чаще развиваются при ужалении в область головы, шеи и туловища [58, 165]. В основном пациенты указали на единичное ужаление - 47 (94%), лишь 3 (6%) были одновременно ужалены двумя насекомыми. Все пациенты отметили, что ранее их уже жалили перепончатокрылые насекомые, из них 19 (38%) пациентов ранее были ужалены осой, 13 (26%) - пчелой, шершнем - 2 (4%) и 16 (32%) пациентов не могли указать вид насекомого. У 8 (16%) пациентов на предыдущие ужаления развивалась большая местная реакция, которая купировалась в течение 2-3 дней, 10 (20%) пациентов отмечали появление уртикарных высыпаний, 3 (6%) - уртикарных высыпаний в сочетании с ангиотеком, у 2 (4%) в анамнезе выявлен АШ на ужаление насекомым. Среди больных с предыдущими аллергическими реакциями 10 (20%) пациентов указали на ужаление осой, 6 (12%) – пчелой, 2 (4%) – шершнем и 5 (10%) пациентов не могли указать насекомое. Для сравнения, у пациентов с САР I, II, III степени на ужаления, из числа обследуемых, отягощенный аллергологический анамнез по инсектной

аллергии выявлен у 15 (28%) человек, данные отличия оказались достоверно не значимы ( $p > 0.05$ ).

Отягощенный наследственный аллергологический анамнез по инсектной аллергии выявлен у 3 (6%) пациентов по материнской линии. В аллергологическом анамнезе у 8 (16%) пациентов выявлена лекарственная аллергия ( $\beta$ -лактамы, витамины группы В, новокаин, НПВС); непереносимость продуктов пчеловодства отметили 11 (22%) человек, пищевая аллергия отмечена у 3 (15%) пациентов; 6 (12%) пациентов страдают артериальной гипертензией, 4 (8%) - бронхиальной астмой, 3 (6%) – аллергическим ринитом. У аллерголога наблюдались 12 (24%) пациентов.

При сравнении с группой пациентов с САР I, II, III степени по хроническим заболеваниям мы не выявили достоверно значимые отличия ( $p > 0.05$ ). Постоянно принимали лекарственные препараты 9 (18%) пациентов (4 – ингибиторы АПФ, 2 -  $\beta$ -блокаторы, 3 – ИГКС). Согласно литературным данным, прием гипотензивных препаратов группы  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ создает риск злокачественного течения АШ [67, 87, 161, 202]. В частности, ингибиторы АПФ, как наиболее часто получаемые препараты нашими пациентами, способны усиливать аллергическую реакцию на яд насекомых, вследствие накопления брадикинина и ингибирования ангиотензина II [202].

Первая помощь в большинстве случаев (80%) была оказана родственниками, так как чаще всего ОАР развивалась при нахождении пациентов на природе. Все пациенты отметили снижение артериального давления, хотя указать цифры артериальной гипотензии, которая колебалась от 50/20-90/60 мм рт.ст. смогли лишь 28 пациентов. В качестве первой помощи подавляющее большинство – 42 (84%) пациента приняли антигистаминные препараты, 12 (24%) пациентов приняли также преднизолон в таблетках; 2 (4%) пациентам родственниками парентерально были введены преднизолон и супрастин. На вопрос о наличии аптечки неотложной помощи только 16 (32%) пациентов дали положительный ответ, хотя 23 (46%) пациента, из числа обследуемых, имели отягощенный аллергологический анамнез по инсектной аллергии. В основном в аптечке находились антигистамин-

ные препараты, преднизолон; на наличие адреналина не указал ни один пациент. Согласно клиническим рекомендациям (международным и национальным) адреналин является препаратом первой линии для купирования анафилактических реакций [3, 187, 188]. Многочисленные исследования подтверждают, что пациентам с риском развития ОАР необходимо всегда иметь набор для неотложной помощи, содержащий в первую очередь адреналин [68, 87, 165].

#### **4.2. Результаты специфической алергодиагностики *in vitro***

В связи с отсутствием во время проведения работы в РФ зарегистрированных (зарубежных) и отечественных аллергенов яда перепончатокрылых насекомых для проведения кожного тестирования, особую значимость для специфической диагностики приобретают методы алергодиагностики *in vitro*. Выявление специфических IgE-АТ для идентификации причинно-значимого насекомого остается одним из актуальных направлений лабораторных исследований в настоящее время. Вместе с тем, появление новых диагностических методов, основанных на клеточных технологиях, побуждает к изучению их диагностической ценности в установлении повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых и идентификации причинно-значимого насекомого.

В соответствии с дизайном исследования всем пациентам с САР (n=102) и 30 здоровым добровольцам проведено определение IgE-АТ к аллергенам яда пчелы, осы и шершня, а также выполнен тест активации базофилов (BASOTEST™, Glicotope Biotechnology, Германия) с аллергенами яда пчелы, осы и шершня (BUEHLMANN, Flou-CAST-Allergens, Швейцария). Обследование пациентов контрольной группы было необходимо для определения специфичности тестов. В сыворотке крови пациентов контрольной группы в 5 (16%) случаях регистрировался повышенный уровень специфических IgE-АТ к яду пчелы, в 3 (10%) – IgE-АТ к яду осы и в 2 (6%) случаях - к яду шершня. Положительные данные диагностической тест-системы BASOTEST (BAT) с аллергеном яда пчелы выявлены у 1 (3%) пациента, с аллергенами яда осы у 2 (6%) и шершня у 1 (3%) здорового добровольца. Следует отметить, что по данным литературы, бессимптомная сенсibili-

лизация к яду насекомых отмечана у 16-24% взрослого населения. Согласно исследованиям, решающим значением в определении диагноза является клиника САР в ответ на укусы [67, 86, 141]. Результаты обследования представлены в таблице 15.

Таблица 15

Результаты обследования пациентов контрольной группы (n=30)

| Контрольная группа (n=30) |                              |             |             |                             |             |             |
|---------------------------|------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|-------------|-------------|
| №                         | специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |             |             | Basotest (индекс активации) |             |             |
|                           | аллергены                    |             |             | аллергены                   |             |             |
|                           | пчела                        | оса         | шершень     | пчела                       | оса         | шершень     |
| <b>1</b>                  | <b>2</b>                     | <b>3</b>    | <b>4</b>    | <b>5</b>                    | <b>6</b>    | <b>7</b>    |
| 1.                        | 0,28                         | 0,07        | 0,21        | 1,25                        | 1,21        |             |
| 2.                        | <b>0,76</b>                  | <b>1,12</b> | 0,03        | 0                           | 0           | 0           |
| 3.                        | 0,02                         | 0,14        | 0,02        | 0                           | 0           | 0           |
| 4.                        | 0,04                         | 0,17        | 0,08        | 1,41                        | 1,57        | 0,85        |
| 5.                        | 0,15                         | 0,15        | <b>2,01</b> | 1,02                        | 1,39        | 1,43        |
| 6.                        | <b>1,56</b>                  | 0,12        | 0,015       | <b>9,93</b>                 | 0,32        | 1,7         |
| 7.                        | 0,17                         | 0,32        | 0,04        | 0,23                        | 1,41        | 1,41        |
| 8.                        | 0,31                         | 0,08        | 0,05        | 0                           | 0           | 0           |
| 9.                        | 0,19                         | 0,1         | 0,07        | 1,42                        | 1,82        | 1,05        |
| 10.                       | 0,28                         | 0,019       | 0,18        | 0                           | 0           | 0           |
| 11.                       | 0,3                          | 0,31        | 0,02        | 1,7                         | 0,86        | 1,52        |
| 12.                       | 0,29                         | 0,11        | 0,14        | 0                           | 0           | 0           |
| 13.                       | 0,09                         | 0,23        | 0,19        | 0,28                        | 1,19        | <b>7,32</b> |
| 14.                       | 0,28                         | 0,15        | 0,2         | 0                           | 0           | 0           |
| 15.                       | <b>2,57</b>                  | 0,08        | 0,04        | 0                           | 0           | 0           |
| <b>1</b>                  | <b>2</b>                     | <b>3</b>    | <b>4</b>    | <b>5</b>                    | <b>6</b>    | <b>7</b>    |
| 16.                       | 0,17                         | 0,13        | 0,01        | 0                           | 0           | 0           |
| 17.                       | 0,19                         | <b>3,08</b> | 0,26        | 0                           | <b>8,78</b> | 0           |
| 18.                       | 0,2                          | 0,18        | 0,19        | 0                           | 0           | 0           |
| 19.                       | 0,26                         | 0,31        | 0,32        | 0                           | 0           | 0           |
| 20.                       | 0,03                         | 0,19        | 0,16        | 0                           | 0           | 0           |
| 21.                       | 1,23                         | 0,23        | 0,15        | 0                           | 0           | 0           |
| 22.                       | 0,06                         | 0,33        | 0,17        | 0                           | 0           | 0           |
| 23.                       | 0,12                         | 2,23        | <b>1,19</b> | 1,2                         | 0,84        | 1,75        |
| 24.                       | <b>3,57</b>                  | 0,31        | 0,02        | 0,41                        | 1,67        | 0,17        |
| 25.                       | 0,08                         | 0,17        | 0,06        | 0                           | 0           | 0           |
| 26.                       | 0,23                         | 0,2         | 0,34        | 0                           | <b>13,4</b> | 0           |
| 27.                       | 0,34                         | <b>1,16</b> | 0,32        | 0                           | 0           | 0           |
| 28.                       | 0,07                         | 0,32        | 0,09        | 0                           | 0           | 0           |
| 29.                       | 0,15                         | 0,18        | 0,12        | 0                           | 0           | 0           |
| 30.                       | <b>1,23</b>                  | 0,11        | 0,19        | 0                           | 0           | 0           |



В таблицах 16-23 представлены результаты проведения специфической алергодиагностики в виде только положительных значений показателей. Согласно инструкции по определению IgE-АТ, наряду с количественным уровнем результаты были представлены в классах.

Представляет интерес анализ результатов лабораторных исследований в отношении конкретных аллергенов.

#### **4.2.1. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление пчелой (n=19)**

Из 19 пациентов с САР I, II, III степени при положительных данных аллергоанамнеза на ужаление пчелой повышенный уровень специфических IgE-АТ к яду пчелы выявлен в 84,2% (16 пациентов) (таблица 16). Из них у 5 (26,3%) - реакции 1 класса, у 6 (31,6%) пациентов отмечены реакции 2 класса, и у 2 (10,5%) - реакции 3 класса (таблица 19). В 5 (26,3%) случаях регистрировали повышенный уровень IgE-АТ к яду осы. Изолированное повышение специфических IgE-АТ к яду пчелы имело место у 13 (68,4%) пациентов, к яду осы - у 2 (10,5%) пациентов; повышенный уровень IgE-АТ к обоим ядам пчелы и осы одновременно отмечен у 3 (15,7%) пациентов.

Отрицательные результаты обследования на специфические IgE-АТ к ядам перепончатокрылых в крови зафиксированы у 1 (5,2%) пациента.

Индекс активации ВАТ с аллергеном яда пчелы в данной группе был положительный у 16 (84,2%) пациентов, с аллергеном яда осы - у 3 (15,7%). Изолированно положительный ВАТ только с аллергеном яда пчелы регистрировали у 15 (78,9%) из 19 пациентов, в других случаях ВАТ был положительный к аллергенам других перепончатокрылых насекомых. Так, у 2 (10,5%) пациентов ВАТ был положителен с аллергеном яда осы. Двойной положительный ВАТ на аллерген яда пчелы и осы был выявлен у 1 (5,2%) пациента; у 1 (5,2%) пациента ВАТ был отрицательным.

Таблица 16

Лабораторные показатели в группе пациентов с САР I, II и III степени с положительными данными аллергоанамнеза на ужаление пчелой (n=19)

| Системные аллергические реакции I, II, III степени (n=19) |                              |      |         |                             |       |         |                           |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|------|---------|-----------------------------|-------|---------|---------------------------|
| №                                                         | специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |      |         | BASOTEST (индекс активации) |       |         | Выявленная сенсibilизация |
|                                                           | аллергены                    |      |         | аллергены                   |       |         |                           |
|                                                           | пчела                        | оса  | шершень | пчела                       | оса   | шершень |                           |
| 1.                                                        | 1,73                         | -    | -       | 10,41                       | -     | -       | пчела                     |
| 2.                                                        | -                            | 19,9 | -       | -                           | 12,57 | -       | оса                       |
| 3.                                                        | 2,65                         | -    | -       | 6,87                        | -     | -       | пчела                     |
| 4.                                                        | 1,29                         | -    | -       | 6,73                        | -     | -       | пчела                     |
| 5.                                                        | 0,62                         | -    | -       | 19,81                       | -     | -       | пчела                     |
| 6.                                                        | 3,70                         | 0,75 | -       | 7,71                        | -     | -       | пчела                     |
| 7.                                                        | 1,92                         | -    | -       | 6,81                        | -     | -       | пчела                     |
| 8.                                                        | 3,81                         | -    | -       | 14,89                       | -     | -       | пчела                     |
| 9.                                                        | 0,72                         | -    | -       | 7,21                        | -     | -       | пчела                     |
| 10.                                                       | 7,00                         | -    | -       | 16,11                       | -     | -       | пчела                     |
| 11.                                                       | 0,98                         | 0,52 | -       | 12,2                        | -     | -       | пчела                     |
| 12.                                                       | 2,93                         | -    | -       | 10,3                        | -     | -       | пчела                     |
| 13.                                                       | 0,60                         | -    | -       | 19,2                        | -     | -       | пчела                     |
| 14.                                                       | 0,60                         | -    | -       | 15,9                        | -     | -       | пчела                     |
| 15.                                                       | 4,80                         | 0,79 | -       | 14,8                        | 6,30  | -       | пчела +оса                |
| 16.                                                       | 0,68                         | -    | -       | 10,21                       | -     | -       | пчела                     |
| 17.                                                       | -                            | 2,97 | -       | -                           | 12,45 | -       | оса                       |
| 18.                                                       | 6,12                         | -    | -       | 7,91                        | -     | -       | пчела                     |
| 19                                                        | -                            | -    | -       | -                           | -     | -       | не выявлена               |

Таким образом, сенсibilизация только к яду пчелы выявлена в 13 (68,4%) случаях по данным определения IgE-АТ и в 15 (78,9%) случаях подтверждена по результатам ВАТ( $p>0.05$ ). В 2 случаях диагностирована сенсibilизация к аллергенам яда осы. Двойная сенсibilизация к аллергенам яда пчелы и осы выявлена по результатам обследования специфических IgE-АТ у 3 (15,7%) пациентов, а по результатам ВАТ - в 1 (5,2%) случае, различия достоверно не значимы ( $p>0.05$ ). У одного пациента сенсibilизация не выявлена по результатам двух тестов.

Аналогичные результаты, демонстрирующие высокую диагностическую значимость ВАТ в выявлении сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насе-

комых, были получены в исследованиях J. Sainte-Laudy и др. (2000) [185], G.J. Sturm и др. (2004) [203], M. Kosnik и др. (2010) [133]. Согласно другим работам, БАТ является одним из тестов, который показал более низкий уровень двойных сенсibilизаций при исследовании перекрестных реакций к ядам насекомых, что сопоставимо с нашими данными [176, 206].

#### **4.2.2. Уровень специфических IgE-АТ и результаты БАТ в группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление пчелой» (n=20)**

Из 20 пациентов с АШ при положительном аллергоанамнезе на ужаление пчелой, IgE-АТ к яду пчелы обнаружены в 90% (18 человек) (таблица 17). Из них уровень, соответствующий реакции 1 класса - у 10% пациентов, реакции 2 класса - у 25% и реакции 3 класса - у 6 (30%) (таблица 18). При сравнении полученных данных с результатами исследования пациентов в группе с САР I, II и III степени по классам специфических IgE-АТ мы не получили достоверных различий ( $p>0.05$ ), что сопоставимо с результатами исследований зарубежных авторов, согласно которым тяжесть САР не коррелирует с уровнем классов IgE-АТ [117, 204, 211, 224]. Изолированное повышение IgE-АТ к яду пчелы отмечено у 13 (65%) пациентов, к яду осы - у 1 (5%) пациента. В 5 (25%) случаях получили повышенный уровень специфических IgE-АТ к ядам пчелы и осы, а у 1 (5%) пациента выявлен повышенный уровень IgE-АТ к яду шершня. При анализе специфических IgE-АТ в данной группе пациентов, в сравнении с САР I, II, III степени, выявлен больший процент двойных сенсibilизаций пчела и оса (25%), что возможно связано с тем, что у большинства пациентов в группе с АШ имеется отягощенный аллергологический анамнез по инсектной аллергии.

БАТ с ядом пчелы в данной группе был положительный у 19 (95%) пациентов. Изолированно, только на яд пчелы БАТ был повышен у 16 (80%) пациентов. На яд осы БАТ был положительным у 3 (15%) пациентов, моносенсibilизация к яду осы выявлена у одного пациента. В 1 случае (5%) регистрировали положительный БАТ к аллергену яда шершня. У 2 (10%) пациентов БАТ был положительным с ядами осы и пчелы.

Лабораторные показатели в группе пациентов с АИИ (n=20)  
с положительными данными аллергоанамнеза на ужаление пчелой

| Анафилактический шок (n=20) |                              |      |         |                             |       |         |                            |
|-----------------------------|------------------------------|------|---------|-----------------------------|-------|---------|----------------------------|
| №                           | специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |      |         | BASOTEST (индекс активации) |       |         | Выявленная сенсibili-зация |
|                             | аллергены                    |      |         | аллергены                   |       |         |                            |
|                             | пчела                        | оса  | шершень | пчела                       | оса   | шершень |                            |
| 1                           | 2                            | 3    | 4       | 5                           | 6     | 7       | 8                          |
| 1.                          | 1,29                         | -    | -       | 22,84                       | -     | -       | пчела                      |
| 2.                          | 10,47                        | -    | -       | 35,98                       | -     | -       | пчела                      |
| 3.                          | -                            | 2,08 | -       | -                           | 29,84 | -       | оса                        |
| 4.                          | 13,3                         | -    | -       | 10,71                       | -     | -       | пчела                      |
| 5.                          | 9,13                         | 0,7  | -       | 8,8                         | 15,20 | -       | пчела+оса                  |
| 6.                          | 1,23                         | -    | -       | 17,8                        | -     | -       | пчела                      |
| 7.                          | 5,78                         | -    | -       | 29,8                        | -     | -       | пчела                      |
| 8.                          | 2,32                         | -    | -       | 15,7                        | -     | -       | пчела                      |
| 9.                          | 6,08                         | -    | -       | 19,2                        | -     | -       | пчела                      |
| 10.                         | 4,3                          | 0,57 | -       | 27,1                        | -     | -       | пчела                      |
| 1                           | 2                            | 3    | 4       | 5                           | 6     | 7       | 8                          |
| 11.                         | 0,95                         | -    | -       | 19,2                        | -     | -       | пчела                      |
| 12.                         | 10,7                         | -    | -       | 35,8                        | -     | -       | пчела                      |
| 13.                         | 3,9                          | 1,3  | -       | 21,9                        | 20,3  | -       | пчела+оса                  |
| 14.                         | 3,00                         | -    | -       | 35,8                        | -     | -       | пчела                      |
| 15.                         | 4,8                          | 0,92 | -       | 15,8                        | -     | -       | пчела                      |
| 16.                         | 4,8                          | 0,52 | -       | 17,2                        | -     | -       | пчела                      |
| 17.                         | 5,89                         | -    | -       | 32,2                        | -     | -       | пчела                      |
| 18.                         | 0,65                         | -    | -       | 19,8                        | -     | -       | пчела                      |
| 19                          | -                            | -    | 4.9     | -                           | -     | 17,89   | шершень                    |
| 20.                         | 2,89                         | -    | -       | 9,78                        | -     | -       | пчела                      |

Таким образом, согласно обследованию специфических IgE-АТ сенсibiliзация к аллергенам пчелы подтверждена у 13 (65%) пациентов, по данным ВАТ - у 16 (80%) ( $p > 0.05$ ). Результаты ВАТ в данной группе также выявили больший процент двойной сенсibiliзации - у 2 (10%) пациентов к аллергенам яда пчелы и осы в сравнении с группой пациентов с САР I, II и III степени, где определен 1 (5%) случай (пчела, оса) ( $p > 0.05$ ). У 1 (5%) пациента выявлена сенсibiliзация к аллергенам осы, также у 1 (5%) – к аллергенам шершня.

Таблица 18

Результаты подсчета лабораторных данных у пациентов  
с положительным анамнезом на ужаление пчелой

| Системные аллергические реакции I, II, III степени (n=19) |                      |              |              |               |              |              |            |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|------------|
| Аллергены                                                 | Специфические IgE-АТ |              |              | BASOTEST      |              |              |            |
|                                                           | классы               |              |              | аллергены     |              |              |            |
|                                                           | 1                    | 2            | 3            | пчела         | оса          | шер-<br>шень | пчела, оса |
| пчела                                                     | 5<br>(26,3%)         | 6<br>(31,6%) | 2<br>(10,5%) | 15<br>(78,9%) | -            | -            | -          |
| оса                                                       | -                    | 1 (5,2%)     | 1 (5,2%)     | -             | 2<br>(10,5%) | -            | -          |
| шершень                                                   | -                    | -            | -            | -             | -            | -            | 1 (5,2%)   |
| пчела, оса                                                | 3 (15,8%)            |              |              | -             | -            | -            | -          |
| Анафилактический шок (n=20)                               |                      |              |              |               |              |              |            |
| Аллергены                                                 | Специфические IgE-АТ |              |              | BASOTEST      |              |              |            |
|                                                           | классы               |              |              | аллергены     |              |              |            |
|                                                           | 1                    | 2            | 3            | пчела         | оса          | шершень      | пчела, оса |
| пчела                                                     | 2 (10%)              | 5 (25%)      | 6 (30%)      | 16 (80%)      | -            | -            | -          |
| оса                                                       | -                    | 1 (5%)       | -            | -             | 1 (5%)       | -            | -          |
| шершень                                                   | -                    | 1(5%)        | -            | -             | -            | 1 (5%)       | -          |
| пчела, оса                                                | 5 (25%)              |              |              | -             | -            | -            | 2 (10%)    |

Анализ полученных данных показал, что в группе пациентов с положительным анамнезом на ужаление пчелой сенсibilизация к аллергенам яда пчелы подтвердилась у пациентов с клиникой САР I, II, III степени в 15 (78,9%) случаях, а в группе с клиникой АШ - у 16 (80%), данные отличия статистически не значимы ( $p>0.05$ ). Большинство случаев двойной сенсibilизации выявлена в группе пациентов с АШ на ужаление пчелой (10%), в сравнении с САР I, II, III степени (5,2%) ( $p>0.05$ ). Можно предположить, что пациенты с клиникой АШ на ужаления чаще других имеют сенсibilизацию к различным аллергенам яда перепончатокрылых насекомых, в виду отягощенного аллергологического анамнеза по инсектной аллергии.

#### 4.2.3. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление осой (n=23)

Из 23 пациентов с САР при положительных данных аллергоанамнеза на

ужаление осой специфические IgE-АТ к аллергену осы регистрировались у 18 (78,2%) пациентов (таблица 19). В 6 (26%) случаях регистрировался повышенный уровень специфических IgE-АТ к яду пчелы.

Изолированное повышение IgE-АТ к яду осы отмечали у 8 (34,7%) пациентов (реакции 2 класса), к яду шершня - у 2 (8,6%) пациентов (реакции 2 класса). В 6 (26%) случаях отмечали повышенные значения специфических IgE-АТ к аллергенам яда пчелы и осы, в 4 (17,3%) случаях - к аллергенам яда осы и шершня. У трех пациентов (13%) специфические IgE-АТ в сыворотке не определялись.

Положительный ВАТ с аллергеном яда осы регистрировали у 20 (86,9%) пациентов. С аллергеном пчелы - у 1 (4,3%) пациента. При этом у 19 (82,6%) больных изолированно был зарегистрирован положительный тест с аллергеном яда осы, у 4 (17%) - с аллергеном яда шершня. В одном случае (4%) ВАТ был положительный к яду пчелы и осы.

Таким образом, сенсibilизация только к аллергену яда осы по данным определения специфических IgE-АТ выявлена у 8 (34,7%) пациентов, а согласно результатам ВАТ - в 19 (82,6%) случаях, различия достоверно значимы ( $p < 0.05$ ), что скорее связано меньшим количеством выявляемых перекрестных сенсibilизаций по данным ВАТ [206]. Двойная сенсibilизация определена при анализе IgE-АТ в 10 (43,4%) случаях, по данным ВАТ – в 1 (4,3%) случае ( $p < 0.05$ ). В 3 (13%) случаях у пациентов с клиникой САР на ужаление осой сенсibilизация была не выявлена при определении IgE-АТ, однако по результатам ВАТ у тех же пациентов определена сенсibilизация к аллергенам яда осы. Аналогичные результаты, свидетельствующие о возможности использования ВАТ в диагностически сложных случаях, когда имеется клиника САР на укусы, а стандартные диагностические тесты дают отрицательные результаты, были получены и другими исследователями [91, 131, 133].

Таблица 19

Лабораторные показатели в группе пациентов с САР I, II, III степени (n=23)  
с положительными данными аллергоанамнеза на ужаление осой

| Системные аллергические реакции I, II, III степени (n=23) |                              |      |         |                             |       |         |                           |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|------|---------|-----------------------------|-------|---------|---------------------------|
| №                                                         | специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |      |         | BASOTEST (индекс активации) |       |         | Выявленная сенсibiliзация |
|                                                           | аллергены                    |      |         | аллергены                   |       |         |                           |
|                                                           | пчела                        | оса  | шершень | пчела                       | оса   | шершень |                           |
| 1.                                                        | -                            | 2,65 | -       | -                           | 5,9   | -       | оса                       |
| 2.                                                        | 0,56                         | 1,68 | -       | -                           | 11,17 | -       | оса                       |
| 3.                                                        | -                            | 1,09 | 0,68    | -                           | 6,41  | -       | оса                       |
| 4.                                                        | -                            | 1,34 | 0,59    | -                           | 6,38  | -       | оса                       |
| 5.                                                        | -                            | -    | -       | -                           | 10,9  | -       | оса                       |
| 6.                                                        | -                            | 3,38 | -       | -                           | 12,8  | -       | оса                       |
| 7.                                                        | -                            | -    | 1,39    | -                           | -     | 12,9    | шершень                   |
| 8.                                                        | -                            | 2,69 | -       | -                           | 12,9  | -       | оса                       |
| 9.                                                        | 1,23                         | 2,34 | -       | 8,67                        | 11,2  | -       | пчела+оса                 |
| 10.                                                       | -                            | 2,89 | 0,79    | -                           | 17,8  | -       | оса                       |
| 11.                                                       | -                            | 0,65 | 2,89    | -                           | -     | 7,90    | шершень                   |
| 12.                                                       | -                            | -    | -       | -                           | 7,8   | -       | оса                       |
| 13.                                                       | -                            | 1,68 | -       | -                           | 9,7   | -       | оса                       |
| 14.                                                       | -                            | 2,89 | -       | -                           | 12,8  | -       | оса                       |
| 15.                                                       | -                            | 1,67 | -       | -                           | 10,25 | -       | оса                       |
| 16.                                                       | 0,56                         | 1,68 | -       | -                           | 6,36  | -       | оса                       |
| 17.                                                       | 0,70                         | 3,89 | -       | -                           | 10,9  | -       | оса                       |
| 18.                                                       | -                            | 2,79 | -       | -                           | 11,9  | -       | оса                       |
| 19.                                                       | -                            | 2,83 | -       | -                           | 8,9   | -       | оса                       |
| 20.                                                       | 0,56                         | 1,67 | -       | -                           | 15,9  | -       | оса                       |
| 21.                                                       | 0,7                          | 2,87 | -       | -                           | 9,9   | -       | оса                       |
| 22.                                                       | -                            | -    | 2,67    | -                           | -     | 15,04   | шершень                   |
| 23.                                                       | -                            | -    | -       | -                           | 5,9   | -       | оса                       |

#### 4.2.4. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление осой» (n=21)

В группе больных с АШ при положительном аллергоанамнезе на ужаление осой специфические IgE-АТ к аллергену яда осы выявлены у 16 (76,1%) пациентов (таблица 20). В 5 (23,8%) случаях регистрировали повышенный уровень IgE-АТ к аллергену яда пчелы (таблица 21). В 8 случаях (38%) были определены IgE-АТ к аллергену яда шершня. В 2 (9,5%) случаях сенсibilизация к ядам перепон-

чатокрылых насекомых не была выявлена. Изолированно к яду осы повышение IgE-АТ отмечали в 6 случаях (4 – реакции 1 класса, 1 – реакции 2 класса, 1 – реакции 3 класса). Таким образом, специфические IgE-АТ к яду осы преимущественно составляют реакции 1 и 2 класса, диагностическая значимость которых меньше чем реакций 3 класса. Двойная сенсibilизация выявлена в 10 случаях (47,6%).

ВАТ к аллергену яда осы был повышен в 19 (90, 4%) случаях. Изолированное повышение ВАТ только к аллергену яда осы регистрировалось у 15 (71,4%), к аллергену яда шершня – у 2 (9,5%) пациентов. У 2 (9,5%) пациентов были положительные результаты ВАТ с аллергенами яда пчелы и осы, также у 2 (9,5%) пациентов ВАТ был положительным к ядам осы и шершня.

Таким образом, по результатам обследования пациентов сенсibilизация к яду осы подтверждена при определении специфических IgE-АТ в 6 (28,5%) случаях, а по данным ВАТ в 15 (71,4%) случаях ( $p < 0.05$ ). По данным ВАТ выявлена изолированная сенсibilизация к яду шершня в 2 (9,5%) случаях. При оценке результатов IgE-АТ в данной группе пациентов диагностировано 10 (47,6%) случаев двойной сенсibilизации, что сопоставимо с результатами в группе с САР I, II, III степени – 10 (43,4%) случаев. После проведения ВАТ в группе с диагнозом «АШ на ужаление осой» двойная сенсibilизация подтверждена в 4 (19%) случаях, а в группе пациентов с САР I, II, III степени только в 1 (4,3%) случае ( $p > 0,05$ ). Согласно литературным данным близкое таксономическое родство семейств жалящих Apidae и Vespidae, предполагает подобие их ядов и, как следствие, перекрестные антигенные свойства ядов насекомых [11]. Так, в работе U.R. Mueller при обследовании 417 пациентов было выявлено 37 (8, 8%) пациентов, которые реагировали на ужаление пчелой и осой, а также 3 (0, 9%) пациента с острой реакцией на ужаление осой и шершнем [160], что еще раз свидетельствует о том, что у одного и того же человека могут возникнуть САР на укусы разных насекомых, как результат одновременной сенсibilизации, так и возможной перекрестной реактивности ядов разных насекомых [11]. Однако, согласно литературным источникам, для назначения специфической иммунотерапии ядами насекомых является важным различие между двойной сенсibilизацией и перекрестной реактивно-



стью между ядами перепончатокрылых, для более точной идентификации причинно-значимого в развитии САР насекомого необходимо проведение ВАТ [133].

Исходя из результатов обследования, в группе пациентов с клиникой САР I, II, III степени с положительным анамнезом на ужаление осой сенсibilизация подтвердилась в 19 (82,6%) случаях, отличия уровня IgE-АТ и результатов ВАТ внутри группы были достоверно значимы ( $p < 0.05$ ). В группе пациентов с клиникой АШ сенсibilизация к яду осы подтвердилась в 15 (71,4%) случаях, отличия результатов определения IgE-АТ и индекса активированных базофилов внутри группы были достоверно не значимы ( $p > 0.05$ ).

Таблица 20

Лабораторные показатели в группе пациентов с АШ (n=21)  
с положительными данными алергоанамнеза на ужаление осой

| Анафилактический шок (n=21) |                              |      |         |                            |       |         |                           |
|-----------------------------|------------------------------|------|---------|----------------------------|-------|---------|---------------------------|
| №                           | специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |      |         | BASOTEST(индекс активации) |       |         | Выявленная сенсibilизация |
|                             | аллергены                    |      |         | аллергены                  |       |         |                           |
|                             | пчела                        | оса  | шершень | пчела                      | оса   | шершень |                           |
| 1.                          | -                            | -    | 3,40    | -                          | -     | 12,90   | шершень                   |
| 2.                          | -                            | 0,97 | 0,58    | -                          | 6,17  | -       | оса                       |
| 3.                          | -                            | 1,67 | 0,66    | -                          | 13,04 | -       | оса                       |
| 4.                          | -                            | -    | -       | -                          | 8,9   | -       | оса                       |
| 5.                          | 3,4                          | 0,65 | -       | 11,9                       | 7,21  | -       | пчела+оса                 |
| 6.                          | -                            | 2,68 | -       | -                          | 13,9  | -       | оса                       |
| 7.                          | 1,29                         | 1,0  | -       | 7,89                       | 10,13 | -       | пчела+оса                 |
| 8.                          | 0,61                         | 0,94 | -       | -                          | 17,37 | -       | оса                       |
| 9.                          | 0,51                         | 1,67 | -       | -                          | 27,8  | -       | оса                       |
| 10.                         | -                            | 0,64 | -       | -                          | 10,8  | -       | оса                       |
| 11.                         | -                            | 0,67 | -       | -                          | 19,67 | -       | оса                       |
| 12.                         | -                            | 2,78 | 0,67    | -                          | 18,8  | -       | оса                       |
| 13.                         | -                            | -    | 1,45    | -                          | -     | 3,90    | шершень                   |
| 14.                         | -                            | 7,8  | -       | -                          | 17,89 | -       | оса                       |
| 15.                         | 0,63                         | 1,48 | -       | -                          | 11,6  | -       | оса                       |
| 16.                         | -                            | 0,95 | 1,69    | -                          | 8,7   | 17,89   | оса+шершень               |
| 17.                         | -                            | 0,86 | -       | -                          | 11,9  | -       | оса                       |
| 18.                         | -                            | 0,84 | -       | -                          | 17,9  | -       | оса                       |
| 19.                         | -                            | 0,79 | 2,67    | -                          | 6,78  | 17,19   | оса+шершень               |
| 20.                         | -                            | -    | 1,29    | -                          | 10,32 | -       | оса                       |
| 21.                         | -                            | -    | -       | -                          | 5,9   | -       | оса                       |

Таблица 21

**Результаты подсчета лабораторных данных у пациентов  
с положительным анамнезом на ужаление осой**

| Системные аллергические реакции I, II, III степени (n=23) |                      |           |           |           |             |            |            |                   |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|------------|-------------------|
| аллергены                                                 | специфические IgE-АТ |           |           | BASOTEST  |             |            |            |                   |
|                                                           | классы               |           |           | аллергены |             |            |            |                   |
|                                                           | 1                    | 2         | 3         | пчела     | оса         | шершень    | пчела, оса |                   |
| пчела                                                     | -                    | -         | -         | 2<br>(8%) |             | -          | -          |                   |
| оса                                                       | -                    | 8(35%)    | -         | -         | 16 (69%)    | -          | -          |                   |
| шершень                                                   | -                    | 2 (8,6%)  | -         | -         | -           | 4 (17%)    |            |                   |
| пчела, оса                                                | 6 (26%)              |           |           |           | -           |            | 1 (4%)     |                   |
| оса, шершень                                              | 4 (17,3%)            |           |           | -         | -           | -          | -          |                   |
| Анафилактический шок (n=21)                               |                      |           |           |           |             |            |            |                   |
| аллергены                                                 | специфические IgE-АТ |           |           | BASOTEST  |             |            |            |                   |
|                                                           | классы               |           |           | аллергены |             |            |            |                   |
|                                                           | 1                    | 2         | 3         | пчела     | оса         | шершень    | пчела, оса | шер-<br>шень, оса |
| пчела                                                     | -                    | -         | -         |           | -           | -          | -          | -                 |
| оса                                                       | 4<br>(14%)           | 1<br>(5%) | 1<br>(5%) | -         | 13<br>(61%) | -          | -          | -                 |
| шершень                                                   | -                    | 3(14%)    | -         | -         | -           | -          | -          | -                 |
| пчела, оса                                                | 5<br>(23%)           |           |           | -         | -           | 4<br>(19%) | 2<br>(9%)  | -                 |
| оса, шершень                                              | 5 (23%)              |           |           | -         | -           | -          | -          | 2 (9%)            |

#### **4.2.5. Уровень специфических IgE–АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым (n=10)**

У 5 пациентов (50%) были определены специфические IgE-АТ к аллергену яда осы (таблица 22). В 3 (30%) случаях выявлена перекрестная сенсibilизация к ядам пчелы и осы и в одном случае (10%) - к аллергенам яда осы и шершня. У 2 (20%) пациентов определена изолированная сенсibilизация к аллергену яда шершня. В 3 (30%) случаях сенсibilизация при определении IgE–АТ не была выявлена.

ВАТ к аллергену яда осы был повышен у 5 пациентов, из них - в 2 (20%) случаях была определена изолированная сенсibilизация. У 2 (20%) пациентов

была выявлена изолированная сенсibilизация к аллергену яда шершня. В 3 (30%) случаях сенсibilизация также не выявлена

Таблица 22

Лабораторные показатели в группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым (n=10)

| Системные аллергические реакции I, II, III степени (n=10) |                              |      |              |                            |      |         |                           |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|------|--------------|----------------------------|------|---------|---------------------------|
| №                                                         | специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |      |              | BASOTEST(индекс активации) |      |         | Выявленная сенсibilизация |
|                                                           | аллергены                    |      |              | аллергены                  |      |         |                           |
|                                                           | пчела                        | оса  | шер-<br>шень | пчела                      | оса  | шершень |                           |
| 1.                                                        | 5,06                         | 2,6  | -            | 23,8                       | 15,9 | -       | пчела+оса                 |
| 2.                                                        | 0,53                         | 1,62 | -            | -                          | 9,5  | -       | оса                       |
| 3.                                                        | -                            | -    | -            | -                          | -    | -       | не выявлена               |
| 4.                                                        | -                            | -    | 1,89         | -                          | -    | 15,9    | шершень                   |
| 5.                                                        | -                            | 1,96 | -            | -                          | 8,92 | -       | оса                       |
| 6.                                                        | 2,56                         | 2,71 | -            | 19,19                      | 8,56 | -       | пчела+оса                 |
| 7.                                                        | -                            | -    | -            | -                          | -    | -       | не выявлена               |
| 8.                                                        | -                            | 0,63 | 0,65         | -                          | 6,9  | 5,9     | оса+шершень               |
| 9.                                                        | -                            | -    | 0,93         | -                          | -    | 7,9     | шершень                   |
| 10                                                        | -                            | -    | -            | -                          | -    | -       | не выявлена               |

Таким образом, в данной группе пациентов согласно результатам определения специфических IgE-АТ сенсibilизация к ядам осы выявлена в одном случае (10%) и в двух (20%) к аллергену яда шершня, а по данным ВАТ – по 2 случая сенсibilизации к ядам осы (20%) и шершня (20%) ( $p>0,05$ ). Двойная сенсibilизация определена по уровню IgE-АТ в 4 (40%) случаях, а по результатам ВАТ - в 3 (30%) случаях ( $p>0,05$ ). У 3 (30%) пациентов сенсibilизация не выявлена по результатам двух тестов.

#### 4.2.6. Уровень специфических IgE-АТ и результаты ВАТ в группе пациентов с диагнозом АШ на ужаление неидентифицированным насекомым (n=9)

У 5 (55,5%) пациентов, обследованных в данной группе, были выявлены специфические IgE-АТ к аллергену яда осы. Изолированно к аллергену яда осы IgE-АТ были положительны в 2 (22,2%) случаях, к яду пчелы – в одном случае

(11,1%) (таблица 23). Двойная сенсibilизация с аллергеном яда пчелы и осы выявлена в 2 (22,2%) случаях и в 1 (11,1%) случае - с аллергеном яда осы и шершня. У 2 (22,2%) пациентов выявлена сенсibilизация к аллергену яда шершня. В одном случае IgE-АТ не выявлены.

ВАТ был положительным в 5 (55,5%) случаях к аллергену яда осы. В 2 (22,2%) случаях отмечена двойная сенсibilизация к аллергенам яда пчелы и осы и в 1 (11,1%) - к ядам осы и шершня. У 3 (33,3%) пациентов тест был положительным только к аллергену яда шершня.

Согласно результатам обследования, по уровню специфических IgE-АТ сенсibilизация к ядам пчелы выявлена в 1 (11,1%) случае и по 2 случая изолированной сенсibilизации к ядам осы (22,2%) и шершня (22,2%). По результатам ВАТ подтверждена сенсibilизация к яду пчелы в одном случае (11,1%), в 3 (33,3%) случаях к яду шершня, в 2 (22,2%) – к яду осы. Двойная сенсibilизация при определении IgE-АТ выявлена в 2 (22,2%) случаях к ядам пчелы и осы и в 1 (11,1%) случае к ядам осы и шершня, что сопоставимо с данными ВАТ.

Таблица 23

Лабораторные показатели в группе пациентов с АШ  
на ужаление неидентифицированным насекомым (n=9)

| Анафилактический шок на ужаление (n=9) |                              |      |         |                             |      |         |                           |
|----------------------------------------|------------------------------|------|---------|-----------------------------|------|---------|---------------------------|
| №                                      | Специфические IgE-АТ (МЕ/мл) |      |         | BASOTEST (индекс активации) |      |         | Выявленная сенсibilизация |
|                                        | аллергены                    |      |         | аллергены                   |      |         |                           |
|                                        | пчела                        | оса  | шершень | пчела                       | оса  | шершень |                           |
| 1.                                     | 4,07                         | -    | -       | 19,8                        | -    | -       | пчела                     |
| 2.                                     | -                            | -    | 2,08    | -                           | -    | 19,8    | шершень                   |
| 3.                                     | -                            | 0,65 | -       | -                           | 13,9 | -       | оса                       |
| 4.                                     | 0,54                         | 2,43 | -       | 15,8                        | 20,9 | -       | пчела+оса                 |
| 5.                                     | -                            | -    | 2,67    | -                           | -    | 19,9    | шершень                   |
| 6.                                     | -                            | 0,67 | 0,52    | -                           | 13,9 | 18,9    | оса+шершень               |
| 7.                                     | 3,56                         | 0,93 | -       | 10,87                       | 5,7  | -       | пчела+оса                 |
| 8.                                     | -                            | -    | -       | -                           | -    | 14,87   | шершень                   |
| 9.                                     | -                            | 2,07 | -       | -                           | 11,9 | -       | оса                       |

Исходя из полученных результатов, следует отметить, что в группе пациентов с ужалением неидентифицированным насекомым в большинстве случаев, по

данным ВАТ, выявлена сенсibilизация к аллергенам семейства Vespidae - оса и шершень. Что коррелирует с результатами исследования T.W. Baker и др. (2014), согласно которому взрослое население плохо различает семейства жалящих насекомых, за исключением пчел [62].

#### **4.2.7. Сопоставление данных аллергоанамнеза и результатов тестов *in vitro***

Анализ с сопоставлением данных аллергоанамнеза с уровнем специфических IgE-АТ и результатами ВАТ (таблицы 16-23) позволил выделить следующие группы (таблица 24): данные анамнеза *положительные*, данные анамнеза *частично положительные* (результаты тестов выявляют сенсibilизацию к анамнестически идентифицированному и другому насекомому), данные анамнеза *отрицательные* (по результатам тестов идентифицировано другое насекомое или получены отрицательные результаты аллергологического обследования *in vitro*).

Согласно таблице 24 диагностические алгоритмы аллергоанамнез - специфические IgE-АТ и аллергоанамнез - ВАТ оказались информативными (полное совпадение с данными аллергоанамнеза) в 48,2% и 78,3% соответственно. При этом диагностический алгоритм аллергоанамнез - ВАТ был достоверно более информативным по сравнению с алгоритмом аллергоанамнез - специфические IgE-АТ ( $p < 0,05$ ). Анализ информативности диагностического алгоритма в зависимости от вида идентифицированного насекомого для ВАТ имел сопоставимые значения показателей 79,4% в группе пациентов с ужалением пчелой ( $n=39$ ) и 77,2% в группе пациентов с ужалением осой ( $n=44$ ). Информативность диагностического алгоритма для специфических IgE-АТ при ужалении пчелой составила 66,6% и была ниже, чем с использованием ВАТ – 79,4%, различия достоверно не значимы ( $p > 0,05$ ). Диагностическая значимость алгоритма аллергоанамнез - определение специфических IgE-АТ в выявлении сенсibilизации к осе (31,8%) была существенно ниже, по сравнению с определением IgE-АТ к пчеле (66,6%) ( $p < 0,05$ ). Информативность диагностического алгоритма для специфических IgE-АТ при ужа-

лении осой также была ниже - 31,8%, чем при использовании теста активации базофилов (77,2%) ( $p < 0,05$ ).

Согласно нашей работе, оптимальным диагностическим алгоритмом для первичной идентификации причинно - значимого насекомого в развитии САР является использование данных аллергоанамнеза, определение специфических IgE-АТ и проведение ВАТ (Приложение 2-3). При данных аллергоанамнеза на ужаление пчелой и совпадении анамнеза с результатами аллергодиагностики *in vitro* (определение IgE-АТ и ВАТ) идентификация причинно-значимого насекомого может проводиться на основании определения только специфических IgE-АТ или только оценки ВАТ. При данных аллергоанамнеза на ужаление осой и неидентифицированным насекомым, а также, если данные аллергоанамнеза не совпадают с определением специфических IgE-АТ в сыворотке крови, необходимо дополнительно проводить ВАТ. Таким образом, оптимальным диагностическим алгоритмом в этом случае является определение специфических IgE-АТ и проведение ВАТ.

Диагностические сложные случаи, по рекомендации специалистов ЕААСІ, требуют повторного обследования пациентов, которое может быть проведено через 6 недель при сомнительных результатах первичного исследования [66, 67, 176].

Использование предложенного оптимального алгоритма аллергодиагностики *in vitro* (Приложения 2-3) позволило установить структуру сенсibilизации при САР I, II, III ст. и АШ в современных условиях (таблица 25). В группах пациентов с АШ сенсibilизация к ядам пчелы составила 34%, к ядам осы - 36%. Наиболее часто САР ( $n=102$ ) были связаны с сенсibilизацией к яду осы (40,2%), на втором месте в структуре сенсibilизации реализуется повышенная чувствительность к яду пчелы (31,4%). В структуре сенсibilизации при АШ ( $n=50$ ) повышенная чувствительность к яду пчелы была сопоставимой по сравнению с группой пациентов с САР I, II, III степени (34% и 28,8% соответственно).

Таблица 24

## Сопоставление результатов аллергоанамнеза с данными аллергообследования in vitro

| Выделенные группы пациентов<br>по сопоставимости анамнеза<br>с данными аллергодиагностики (абс./%)                              | Группы пациентов выделяемые<br>по анамнестическим и клиническим данным |              |                 |                                 |               |                 |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                 | на ужаление пчелой                                                     |              |                 | ужаление осой                   |               |                 | Всего на<br>ужаление<br>(n=83) |
|                                                                                                                                 | САР I,<br>II, III ст.<br>(n=19)                                        | АШ<br>(n=20) | Всего<br>(n=39) | САР I, II,<br>III ст.<br>(n=23) | АШ<br>(n=21)  | Всего<br>(n=44) |                                |
| <b>Сопоставление с данными специфических IgE-АТ</b>                                                                             |                                                                        |              |                 |                                 |               |                 |                                |
| Полное совпадение с данными аллергоанамнеза                                                                                     | 13<br>(68,4%)                                                          | 13<br>(65%)  | 26<br>(66,6%)   | 8<br>(34,78%)                   | 6<br>(28,5%)  | 14<br>(31,8%)   | 40<br>(48,2%)                  |
| Неполное совпадение с данными аллергоанамнеза<br>(выявлены IgE-АТ на анамнестически идентифици-<br>рованное и другое насекомое) | 3<br>(15,8%)                                                           | 5<br>(25%)   | 8<br>(20,5%)    | 10<br>(43,4%)                   | 10<br>(43,4%) | 20<br>(45,45%)  | 28<br>(33,7%)                  |
| Полное несовпадение с данными аллергоанамнеза<br>(выявлены IgE-АТ на другое насекомое)                                          | 2<br>(10,5%)                                                           | 2<br>(10%)   | 4<br>(10,3%)    | 2<br>(8,7%)                     | 3<br>(14,2%)  | 5<br>(11,4%)    | 9<br>(10,8%)                   |
| Полное несовпадение с данными аллергоанамнеза<br>(отрицательный результат аллергообследования)                                  | 1<br>(5,2%)                                                            | —            | 1<br>(2,56%)    | 3<br>(13%)                      | 2<br>(4,5%)   | 5<br>(11,4%)    | 6<br>(7,2%)                    |
| <b>Сопоставление с данными BASOTEST</b>                                                                                         |                                                                        |              |                 |                                 |               |                 |                                |
| Полное совпадение с данными аллергоанамнеза                                                                                     | 15<br>(78,9%)                                                          | 16<br>(80%)  | 31<br>(79,4%)   | 19<br>(82,6%)                   | 15<br>(71,4%) | 34<br>(77,2%)   | 65<br>(78,3%)                  |
| Неполное совпадение с данными аллергоанамнеза<br>(выявлены IgE-АТ на анамнестически идентифици-<br>рованное и другое насекомое) | 1<br>(5,2%)                                                            | 2<br>(10%)   | 3<br>(7,69%)    | 1<br>(4,3%)                     | 4<br>(19%)    | 5<br>(11,9%)    | 8<br>(9,6%)                    |
| Полное несовпадение с данными аллергоанамнеза<br>(выявлены IgE-АТ на другое насекомое)                                          | 2<br>(10%)                                                             | 2<br>(10%)   | 4<br>(10,3%)    | 3<br>(13%)                      | 2<br>(9,5%)   | 5<br>(11,3%)    | 9<br>(10,8%)                   |
| Полное несовпадение с данными аллергоанамнеза<br>(отрицательный результат аллергообследования)                                  | 1<br>(5,2%)                                                            | —            | 1<br>(2,56%)    | —                               | —             | —               | 1<br>(2,56%)                   |

Вместе с тем выявлено, что в группе пациентов с АШ отмечается некоторое увеличение сенсibilизации к яду шершня (14%), хотя различия между группами не были достоверными ( $p=0,37$ ). Среди всех обследованных сенсibilизация была выявлена у 4 (3,9%) больных (таблицы 16-23), при этом у всех данные лабораторных анализов были отрицательными как по уровню специфических IgE-АТ, так и по ВАТ.

Таблица 25

Спектр сенсibilизации в группе САР  
на ужаление перепончатокрылыми насекомыми (n=102)

| Выявленная сенсibilизация к яду | САР I, II, III ст. (n=52) (абс./%) | АШ (n=50) (абс./%) | Значения (p) | САР (n=102) (абс./%) |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------|----------------------|
| Пчелы                           | 15 (28,8)                          | 17 (34,00)         | 0,14         | 32 (31,4)            |
| Осы                             | 23 (44,2)                          | 18 (36,00)         | 0,47         | 41 (40,2)            |
| Шершня                          | 5 (9,6)                            | 6 (12,00)          | 0,37         | 11 (10,8)            |
| Пчелы и осы                     | 4 (7,6)                            | 6 (12,00)          | 0,73         | 10 (9,8)             |
| Осы и шершня                    | 1 (2)                              | 3 (6,00)           | 1,06         | 4 (3,92)             |

В целом по группе больных с САР I, II, III степени в спектре сенсibilизации достаточный процент составила полисенсibilизация к ядам пчелы и осы - 7,6% и к ядам осы и шершня - 2%. Количество пациентов с установленной полисенсibilизацией к ядам пчелы и осы в структуре сенсibilизации при АШ была выше (12,0%) по сравнению с группой пациентов с САР (7,6%,  $p=0,73$ ). Количество пациентов с установленной полисенсibilизацией к ядам осы и шершня в структуре сенсibilизации была сопоставима при АШ и САР (6,0% и 2,0% соответственно,  $p=1,06$ ).

Одной из ведущих проблем специфической алергодиагностики к ядам перепончатокрылых является наличие перекрестных реакций между антигенными детерминантами перепончатокрылых насекомых [116, 123, 203]. По данным зарубежных исследователей, в сыворотке крови могут определяться специфические IgE-АТ не только к анамнестически идентифицированному, но и к другим перепончатокрылым насекомым, что характеризуется выявлением по результатам тестирования двойных сенсibilизаций, хотя клинически значимые двойные сенсibilизации, по мнению экспертов ЕААСI, достаточно редки [91, 206]. В нашей ра-



боте, пациенты, у которых в сыворотке крови наряду с IgE-АТ или положительными данными ВАТ определялись диагностически значимые результаты специфического аллергообследования *in vitro* на неидентифицированное анамнестически перепончатокрылое насекомое, составили существенную долю в группе обследованных больных. Так, для алгоритма аллергоанамнез (пчела) – определение специфических IgE-АТ показатель двойной сенсibilизации составил 20,5%, а для алгоритма аллергоанамнез (пчела) – ВАТ - 7,69% ( $p < 0,05$ ) (таблица 24). В группе пациентов с анамнезом на ужаление осы двойная сенсibilизация при определении специфических IgE-АТ составила 45,45%, а для ВАТ – 11,9% ( $p < 0,05\%$ ). Общий показатель для алгоритма аллергоанамнез – определение специфических IgE-АТ составил 33,7%, для алгоритма аллергоанамнез – ВАТ – 9,6% ( $p < 0,05$ ) (таблица 24). Исходя из этого, к преимуществам ВАТ следует отнести более точные результаты и существенно более низкий результат выявляемых перекрестных реакций, что сопоставимо с результатами исследования Kosnik M. и др. (2009) [133], G.J. Sturm и др. (2011) [206].

В каждой группе присутствовали пациенты, у которых результаты специфические IgE-АТ были отрицательными, что сопоставимо с литературными данными, согласно которым у 10-20% пациентов с САР на укусы насекомых IgE-АТ к ядам насекомых не определяются. Это обусловлено как возможной недостаточной чувствительностью теста (в связи с низким уровнем IgE-АТ), так и отсутствием сенсibilизации к перепончатокрылым насекомым, вероятно, в таких случаях клинические проявления определялись токсическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых [11, 133, 224]. В нашем исследовании группа пациентов с отрицательными результатами аллергодиагностики была выявлена при использовании в алгоритме диагностики определение специфических IgE-АТ в 6 случаях (7,2%), в случае анализа индекса активации базофилов в 1 случае (2,56%). Аналогичные результаты, свидетельствующие о большей диагностической значимости ВАТ в выявлении сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых в сравнении с определением специфических IgE-АТ были получены в работе G.J Sturm (2004) [203], Eberlein-König B. (2006) [90] и A. Petermelj и др. (2009) [172].

### 4.3. Чувствительность и специфичность лабораторных методов (определения специфических IgE-АТ и ВАТ)

Полученные результаты исследования позволили рассчитать чувствительность и специфичность для каждого из тестов. Чувствительность была определена как процент положительных результатов пациентов в соответствии с их анамнезом, а специфичность как процент отрицательных тестов в группе контроля [203].

Чувствительность определения специфических IgE-АТ к яду пчелы в группе пациентов с положительными данными аллергоанамнеза на ужаление пчелой составила 87,2%, специфичность теста - 83,3% (таблица 26).

Таблица 26

Чувствительности и специфичность определения  
IgE-АТ (аллерген яда пчелы)

| Результаты      |              |      | Контроль     | Группа       |     |            |
|-----------------|--------------|------|--------------|--------------|-----|------------|
|                 |              |      |              | пчела        | оса | неизвестно |
| IgE-АТ<br>пчела | отрицательно | абс. | 25           | 5            | 33  | 13         |
|                 |              | %    | <b>83,3%</b> | 12,8%        | 75% | 68,4%      |
|                 | положительно | абс. | 5            | 34           | 11  | 6          |
|                 |              | %    | 16,7%        | <b>87,2%</b> | 25% | 31,6%      |
| Всего           |              | абс. | 30           | 39           | 44  | 19         |

Чувствительность определения специфических IgE-АТ к яду осы в группе пациентов с положительным анамнезом на ужаление осой составила 77,3% и была ниже, чем в группе пациентов с положительным анамнезом на ужаление пчелой (87,2%), специфичность была сопоставимой в обеих группах – 83,3% и 90,0%. Результаты представлены в таблице 27.

Также была определена чувствительность и специфичность тестов на аллерген яда шершня. Наибольшее количество положительных результатов на аллерген яда шершня была выявлена в подгруппе пациентов с анамнезом на ужаление осой и неидентифицированным насекомым - 31,8% и 31,6%. Специфичность теста составила 93,3% (таблица 28).

Таблица 27

Чувствительность и специфичность определения  
IgE-АТ (аллерген яда осы)

| Результаты    |              |      | Контроль     | Группа |              |            |
|---------------|--------------|------|--------------|--------|--------------|------------|
|               |              |      |              | пчела  | оса          | неизвестно |
| IgE-АТ<br>оса | отрицательно | абс. | 27           | 28     | 10           | 9          |
|               |              | %    | <b>90,0%</b> | 71,8%  | 22,7 %       | 47,4%      |
|               | положительно | абс. | 3            | 11     | 34           | 10         |
|               |              | %    | 10,0%        | 28,2%  | <b>77,3%</b> | 52,6%      |
| всего         |              | абс. | 30           | 39     | 44           | 19         |

Таблица 28

Чувствительность и специфичность определения  
IgE-АТ (аллерген яда шершня)

| Результаты        |              |      | Кон-<br>троль | Группа |              |              |
|-------------------|--------------|------|---------------|--------|--------------|--------------|
|                   |              |      |               | пчела  | оса          | неизвестно   |
| IgE-АТ<br>шершень | отрицательно | абс. | 28            | 38     | 30           | 13           |
|                   |              | %    | <b>93,3%</b>  | 97,4%  | 68,2%        | 68,4%        |
|                   | положительно | абс. | 2             | 1      | 14           | 6            |
|                   |              | %    | 6,7%          | 2,6%   | <b>31,8%</b> | <b>31,6%</b> |
| всего             |              | абс. | 30            | 39     | 44           | 19           |

Исходя из полученных данных, можно заключить, что диагностическая ценность выявления специфических IgE-АТ в группе с анамнезом на ужаление осой ниже (77,2%, в сравнении с анамнезом на ужаление пчелой – 87,2%), что подтверждает наше заключение о недостаточной информативности алгоритма алергоанамнез – специфические IgE-АТ для диагностики повышенной чувствительности к яду осы. Данные по специфичности определения IgE-АТ были сопоставимы в группах пациентов с положительными данными алергоанамнеза на ужаление пчелой и осой (83,3% и 90,0% соответственно).

Чувствительность ВАТ с аллергеном яда пчелы была сопоставима с определением специфических IgE-АТ в группе пациентов с положительным алергоанамнезом на ужаление пчелой (87,2% и 87,2% соответственно) (таблица 29). Чувствительность ВАТ с аллергеном яда осы была выше по сравнению с результатами определения специфических IgE-АТ (88,6% и 77,3% соответственно) (таблица 30).

Таблица 29

Чувствительность и специфичность BASOTEST(аллерген яда пчелы)

| Результаты         |              |      | Контроль | Группа |       |            |
|--------------------|--------------|------|----------|--------|-------|------------|
|                    |              |      |          | пчела  | оса   | неизвестно |
| аллерген яда пчелы | отрицательно | абс. | 29       | 5      | 41    | 14         |
|                    |              | %    | 96,7%    | 12,8%  | 93,2% | 73,7%      |
|                    | положительно | абс. | 1        | 34     | 3     | 5          |
|                    |              | %    | 3,3%     | 87,2%  | 6,8%  | 26,3%      |
| всего              |              | абс. | 30       | 39     | 44    | 19         |

Таблица 30

Чувствительность и специфичность BASOTEST(аллерген яда осы)

| Результаты          |              |      | Контроль | Группа |       |            |
|---------------------|--------------|------|----------|--------|-------|------------|
|                     |              |      |          | пчела  | оса   | неизвестно |
| аллерген<br>яда осы | отрицательно | абс. | 28       | 33     | 5     | 9          |
|                     |              | %    | 93,3%    | 84,6%  | 11,4% | 47,4%      |
|                     | положительно | абс. | 2        | 6      | 39    | 10         |
|                     |              | %    | 6,7%     | 15,4%  | 88,6% | 52,6%      |
| всего               |              | абс. | 30       | 39     | 44    | 19         |

К аллергену яда шершня БАТ показал наибольшее количество положительных результатов в подгруппе пациентов с реакцией на ужаление неидентифицированным насекомым (36,8%), чуть меньший процент положительных результатов был в подгруппе пациентов с реакциями на ужаление осой (15,9%) (таблица 31). В сравнении с определением специфических IgE-АТ, БАТ показал большую специфичность теста к аллергенам яда пчелы, осы и шершня (83,3%, 90,0%, 93,3% и 96,7%, 93,3%, 96,7% соответственно), что согласуется с результатами исследований G.J. Sturm и др. (2004) [203] и M. Kosnik и др. (2010) [133].

Таблица 31

Чувствительность и специфичность BASOTEST(аллерген яда шершня)

| Результаты                |              |      | Контроль | Группа |       |            |
|---------------------------|--------------|------|----------|--------|-------|------------|
|                           |              |      |          | пчела  | оса   | неизвестно |
| аллерген<br>яда<br>шершня | отрицательно | абс. | 29       | 38     | 37    | 12         |
|                           |              | %    | 96,7%    | 97,4%  | 84,1% | 63,2%      |
|                           | положительно | абс. | 1        | 1      | 7     | 7          |
|                           |              | %    | 3,3%     | 2,6%   | 15,9% | 36,8%      |
| всего                     |              | абс. | 30       | 39     | 44    | 19         |

С целью подтверждения возможности использования тестов в предложенных алгоритмах был проведен корреляционный анализ данных определения уровня специфических IgE-АТ и результатов ВАТ с аллергенами яда пчелы, осы и шершня. Корреляционный анализ выявил наличие связи высокой силы между показателями специфических IgE-АТ и ВАТ с аллергеном яда пчелы ( $r=0,89$ ,  $p=0,0001$ ), что в свою очередь подтверждает возможность использования алгоритма «аллергоанамнез - определение IgE-АТ – ВАТ» в диагностике сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых (рис. 18). Также корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи высокой силы между специфическими IgE-АТ и ВАТ с аллергеном яда шершня ( $r=0,85$ ,  $p=0,0000$ ), но в данном случае алгоритм «аллергоанамнез - IgE-АТ – ВАТ» не может быть использован для выявления сенсibilизации, поскольку аллергоанамнез при идентификации шершня практически всегда является отрицательным (рис. 19). Кроме того, выявлены достоверные умеренные связи между показателями данных ВАТ и специфических IgE-АТ к аллергену яда осы ( $r=0,4$ ,  $p=0,00000$ ) (рис. 20). Полученные результаты сопоставимы с работой S.M. Erdmann и др. (2004), где также была получена корреляция между уровнем специфических IgE-АТ к аллергену яда осы и данными ВАТ ( $r=0,65$ ) [95].

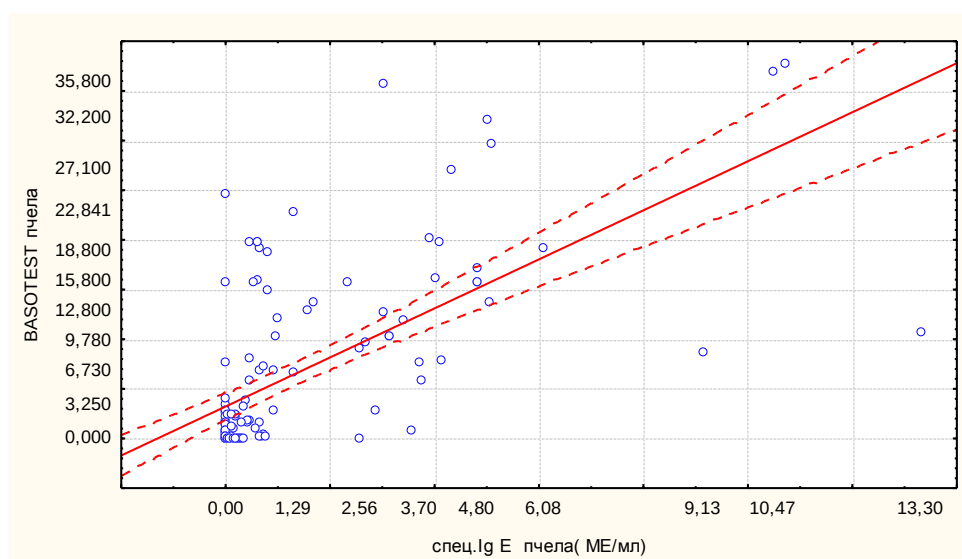


Рис. 18. Корреляция уровня специфических IgE-АТ и данных BASOTEST (аллерген яда пчелы).

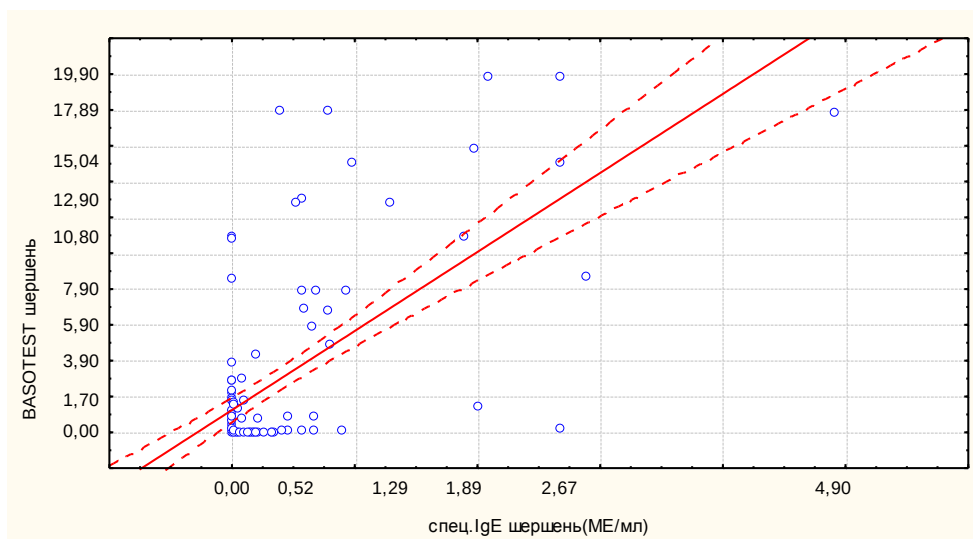


Рис. 19. Корреляция уровня специфических IgE-АТ и данных BASOTEST (аллерген яда шершня).

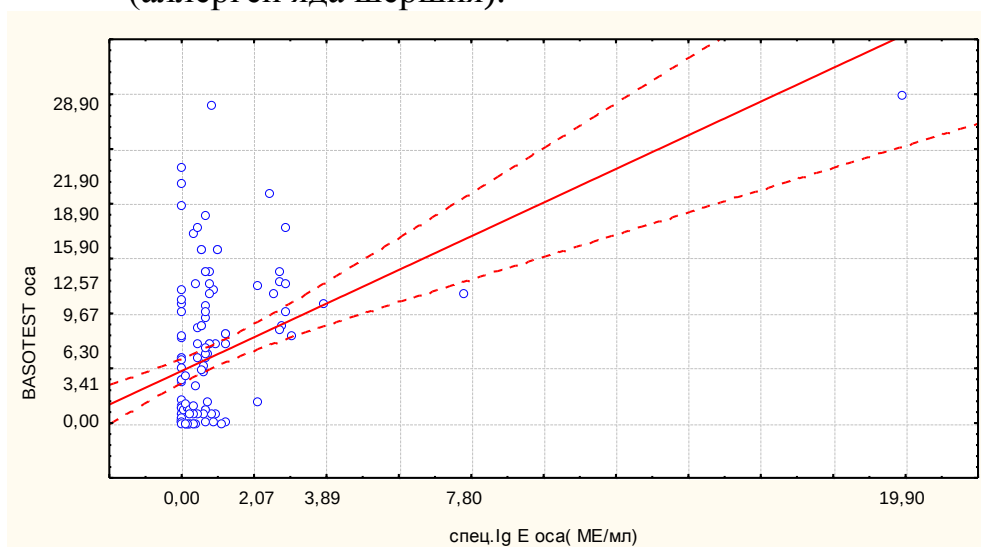


Рис. 20. Корреляция уровня специфических IgE АТ и данных BASOTEST (аллерген яда осы).

## Резюме

Таким образом, согласно результатам нашей работы, ВАТ в связи с высокой чувствительностью и специфичностью, низким процентом идентифицируемых перекрестных реакций (9,6%, в сравнении с IgE-АТ – 33,7%) является полезным диагностическим тестом в выявлении сенсibilизации к яду перепончатокрылых насекомых, сопоставимые результаты были получены в работах зарубежных исследователей [133, 203].

Диагностический алгоритм аллергоанамнез - специфическая аллергодиагностика *in vitro* оказался информативным в 48,2% и 78,3% соответственно для определения специфических IgE-АТ и ВАТ ( $p < 0,005$ ). Использование алгоритма «ал-

лергоанамнез - определение IgE-АТ – ВАТ» позволило идентифицировать причинно-значимое насекомое в нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев (96,0%), что является чрезвычайно важным для назначения специфической иммунотерапии ядами перепончатокрылых насекомых пациентам с САР на ужаление [176, 184].

## ГЛАВА V

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ УЖАЛЕНИИ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫМИ НАСЕКОМЫМИ**

В ряде современных исследований показана возможность прогнозирования анафилаксии при ужалениях перепончатокрылыми насекомыми. Основным результатом исследования зарубежных ученых F. Ruëff и др. (2009) [183], M. Borer-Reinhold и др. (2011) [72], также D. B. Golden (2014) [107] был вывод о возможности использования базового уровня триптазы для прогнозирования риска развития тяжелых САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми. В работах ряда других авторов показано, что предшествующие САР реакции при повторном ужалении могут явиться факторами риска развития тяжелой анафилактической реакции [11, 66, 165]. В последние годы особое внимание уделяется анализу возможностей теста активации базофилов, согласно литературным данным, результаты ТАБ могут быть использованы как для диагностики анафилаксии [103], так и для прогнозирования повышенного риска развития САР при проведении аллерген – специфической иммунотерапии ядами перепончатокрылых насекомых и, в том числе, для контроля эффективности лечения аллергенами [107, 132, 134]. В связи с этим выявление предикторов развития АШ и создание прогностических моделей развития АШ при САР является важнейшей задачей на современном этапе развития аллергодиагностики. Перспективным в этом направлении является выявление предикторов АШ по данным специфического обследования *in vitro*, а также создание прогностической модели использующей данные аллергообследования. В нашем исследовании мы проверили данную гипотезу, сравнив полученные результаты внутри подгрупп пациентов с САР I, II, III степени и АШ.

В соответствии с дизайном исследования пациентам с САР с положительным анамнезом на ужаление пчелой, осой и шершнем (n=102) и 10 здоровым добровольцам проведено определение уровня сывороточной триптазы. В сыворотке



крови пациентов контрольной группы в 3 (30%) случаях регистрировался повышенный уровень триптазы, специфичность теста составила 70%.

### **5.1. Обоснование возможности прогнозирования развития АШ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми у пациентов с САР I, II, III степени по данным клинического анамнеза и лабораторных исследований *in vitro***

Исходно нами было проведено сравнительное исследование лабораторных данных в группе больных с САР в зависимости от тяжести симптомов. Сравнительная характеристика лабораторных данных представлена в таблице 32.

В связи с небольшими группами сравнения в зависимости от идентифицированного насекомого, исследование было проведено независимо от спектра сенсибилизации, в целом по группе пациентов САР. Уровень общего IgE имел сопоставимые показатели при САР I, II, III степени ( $p_{1,2}=0,65$ ;  $p_{2,3}=0,55$ ;  $p_{1,3}=0,65$ ). Уровень специфических IgE-АТ к яду пчелы имел тенденцию к повышению в группе пациентов с САР I степени -  $Me = 0,92 [0,63; 2,7]$ , однако достоверных различий с показателями пациентов с САР II и III степени ( $p_{1,2} = 0,41$ ;  $p_{1,3}=0,89$ ) не выявлено. Уровни IgE-АТ к ядам осы и шершня имели сопоставимые значения между группами больных с САР I, II, III степени, достоверных различий не выявлено. ВАТ с аллергеном яда пчелы имел тенденцию к повышению в группе больных с САР III степени по сравнению с группой пациентов с САР II степени. В группе с САР I степени по сравнению с САР II степени, однако, достоверных различий по изучаемым показателям между группами пациентов не установлено ( $p_{1, 2}=0, 14$ ;  $p_{2, 3}=0, 22$ ;  $p_{1, 3}=0, 71$ ). ВАТ с аллергеном яда осы имел сопоставимые значения в группах с САР I, II, III степени с незначительной тенденцией к повышению в группе САР III степени, достоверных различий нет ( $p_{1, 2}=0, 89$ ,  $p_{2, 3}=0, 61$ ,  $p_{1, 3}= 0,08$ ). ВАТ с аллергеном яда шершня имел тенденцию к повышению в группе с САР I степени по сравнению с группой с САР III степени, при этом достоверные различия по изучаемым показателям между группами пациентов не установлены ( $p_{1,2}=0,18$ ;  $p_{2,3}=0,28$ ;  $p_{1,3}=0,317$ ). Базальный уровень триптазы имел тенденцию к повышению в группе с САР II степени  $Me=8,7 [5,85; 9,2]$  по

сравнению с группой с САР I степени. В группе с САР III степени  $Me=39,5$  [4,89; 13,4] по сравнению с группой с САР II степени, однако достоверных различий между изучаемыми показателями не выявлено ( $p=0,08$ ;  $p=0,21$ ;  $p=0,06$  соответственно).

Таблица 32

Сравнительная характеристика лабораторных данных в группе больных с САР I, II, III степени на ужаление перепончатокрылыми насекомыми в зависимости от клинической тяжести заболевания ( $Me$  [25й; 75й перцентили])

| Системные аллергические реакции I, II, III степени |                        |                       |                       |            |       |       |
|----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-------|-------|
| Показатель                                         | Группа                 |                       |                       | Значения p |       |       |
|                                                    | первая                 | вторая                | третья                | P 1,2      | P 2,3 | P 1,3 |
|                                                    | САР I ст.<br>(n=12)    | САР II ст.<br>(n=23)  | САР III ст.<br>(n=17) |            |       |       |
| Возраст, лет                                       | 38,8<br>[32; 50]       | 41,4<br>[31; 48]      | 40,41<br>[29; 51]     | 0,65       | 0,55  | 0,65  |
| Общий IgE<br>(МЕ/мл)                               | 109<br>[59; 153]       | 111<br>[67; 164]      | 99,8<br>[77; 154]     | 0,065      | 0,065 | 0,055 |
| IgE-АТ к яду<br>пчелы (МЕ/мл)                      | 0,92<br>[0,63; 2,7]    | 0,72<br>[0,62; 0,96]  | 0,73<br>[0,6; 4,25]   | 0,41       | 0,35  | 0,89  |
| IgE-АТ к яду осы<br>(МЕ/мл)                        | 1,68<br>[1,21; 2,74]   | 1,98<br>[0,66; 2,58]  | 3,12<br>[2,7; 3,76]   | 0,49       | 0,06  | 0,068 |
| IgE-АТ к яду<br>шершня (МЕ/мл)                     | 2,43<br>[1,97; 2,89]   | 0,79<br>[0,98; 1,63]  | 2,67<br>[0,89; 2,89]  | 0,18       | 0,109 | 0,317 |
| ВАТ (аллерген<br>яда пчелы)                        | 14,05<br>[8,45; 18,8]  | 7,91<br>[6,87; 10,3]  | 14,8<br>[8,57; 17,65] | 0,14       | 0,22  | 0,715 |
| ВАТ (аллерген<br>яда осы)                          | 10,9<br>[6,15; 12,0]   | 9,3<br>[6,7; 10,65]   | 11,17<br>[8,71; 12,9] | 0,89       | 0,612 | 0,08  |
| ВАТ (аллерген<br>яда шершня)                       | 17,54<br>[15,9; 19,19] | 8,74<br>[7,31; 12,58] | 9,5<br>[7,9; 15,9]    | 0,18       | 0,28  | 0,317 |
| Триптаза (мкг/л)                                   | 5,9<br>[4,8; 6,9]      | 8,7<br>[5,85; 9,2]    | 9,5<br>[4,89; 13,4]   | 0,08       | 0,21  | 0,06  |

Таким образом, наши результаты подтверждают невозможность использования лабораторных показателей внутри групп с САР I, II, III степени для прогнозирования тяжести заболевания, что подтверждается и результатами работ других исследователей [176, 214].

На втором этапе изучения нами было проведено сопоставление результатов аллергоанамнеза и лабораторных данных между группами пациентов с САР I, II, III степени и АШ для обоснования возможности прогнозирования АШ, а также создания прогностической модели. Из всего комплекса исследуемых анамнестических

ческих показателей при САР I, II, III степени и АШ чаще регистрировались отягощенный аллергологический анамнез по инсектной (28% и 46% соответственно,  $p=0,045$ ) и лекарственной аллергии (4% и 16% соответственно,  $p=0,037$ ). Сопутствующая лекарственная терапия (преимущественно прием ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов) чаще регистрировалась в группе пациентов с АШ по сравнению с САР I, II, III степени (18% и 8% соответственно,  $p>0,05$ ).

Анализ лабораторных показателей проводили изолированно в зависимости от вида идентифицированного насекомого. Результаты сопоставления лабораторных данных пациентов с САР I, II, III степени и АШ были проанализированы в зависимости от результатов специфического аллергообследования (таблицы 16-24). В таблице 33 представлена сравнительная характеристика результатов лабораторного обследования больных с САР I, II, III степени и АШ с сенсibilизацией к яду пчелы. В группу пациентов с сенсibilизацией к яду пчелы были включены пациенты как с моносенсibilизацией, так и больные с полисенсibilизацией к ядам пчелы, осы и шершня. У пациентов с положительным анамнезом на ужаление пчелой уровень общего IgE имел сопоставимые показатели в группе с САР I, II, III степени и АШ ( $p=0,065$ ). Уровень IgE-АТ к яду пчелы был повышен в группе больных с АШ ( $Me=3,48[1,03; 5,02]$ ) по сравнению с группой больных с САР I, II, III степени ( $Me=0,92[0,67;3,1]$ ) ( $p=0,004$ ). ВАТ с аллергеном пчелы имел более высокие значения также в группе пациентов с АШ ( $Me=19,5 [15,77;30,4]$ ) по сравнению с САР I, II, III степени ( $Me=10,35 [7,33; 15,64]$ ) ( $p=0,001$ ). Базальный уровень триптазы был достоверно выше в группе пациентов с АШ ( $Me=8,7[5,89; 9,0]$ ), по сравнению с группой САР I, II, III степени ( $Me=5,9 [4,8; 6,9]$ ) ( $p=0,05$ ).

Таблица 33

Сравнительная характеристика лабораторных данных между группами пациентов с САР I, II, III степени и АШ с сенсibilизацией к яду пчелы ( $Me [25й; 75й перцентили]$ )

| Показатель           | САР I, II, III степени | АШ                | уровень p |
|----------------------|------------------------|-------------------|-----------|
| Возраст, лет         | 39 [30; 49]            | 44,5 [38; 52]     | 0,751     |
| Общие Ig E(МЕ/мл)    | 109 [59; 153]          | 121 [80; 174]     | 0,065     |
| IgE-АТ пчела (МЕ/мл) | 0,92[0,67;3,1]         | 3,48[1,03; 5,02]  | 0,004     |
| ВАТ пчела            | 10,35 [7,33; 15,64]    | 19,5 [15,77;30,4] | 0,001     |
| Триптаза (мкг/л)     | 5,9 [4,8; 6,9]         | 8,7[5,89; 9,0]    | 0,05      |

Результаты сравнения лабораторных данных пациентов с САР I, II, III степени и АШ с сенсibilизацией к яду осы представлены в таблице 34. В группу пациентов с сенсibilизацией к осе были включены пациенты как с моносенсibilизацией к яду осы, так и больные с полисенсibilизацией к ядам осы, пчелы и осы, шершня. Уровень общего IgE имел сопоставимые показатели при САР I, II, III степени и АШ ( $p=0,59$ ). Результаты определения специфических IgE-АТ к яду осы имели достоверно более высокие показатели в группе пациентов с САР I, II, III степени ( $Me=1,68[0,83;2,82]$ ) в сравнении с АШ ( $Me=0,83[0,67;1,92]$ ) ( $p=0,013$ ). Это подтверждается исследованиями зарубежных ученых, согласно которым, корреляции между уровнем специфических IgE-АТ и тяжестью САР отсутствует [117, 204, 211, 224]. ВАТ с аллергеном осы продемонстрировал более высокие значения в группе пациентов с АШ ( $Me=11,9 [8,29; 18,35]$ ) по сравнению с группой пациентов с САР I, II, III степени ( $Me=10,07[7,12; 12,54]$ ) ( $p=0,054$ ). Базальный уровень триптазы в группе пациентов с АШ ( $Me=8,6 [6,85; 9,1]$ ) на ужаление осой, так же как и в группе больных с сенсibilизацией к яду пчелы, был достоверно выше по сравнению с группой САР I, II, III степени ( $Me= 6,8 [4,3; 7,9]$ )( $p=0,01$ ).

Таблица 34

Сравнительная характеристика лабораторных данных между больными с САР I, II, III степени и АШ с сенсibilизацией к яду осы ( $Me [25й; 75й перцентили]$ )

| Показатель           | САР I, II, III степени | АШ                | Уровень p |
|----------------------|------------------------|-------------------|-----------|
| Возраст, лет         | 42 [36; 46]            | 44 [38;51]        | 0,54      |
| Общий IgE(МЕ/мл)     | 79 [67;109]            | 103 [67;119]      | 0,59      |
| IgE – АТ оса (МЕ/мл) | 1,68[0,83;2,82]        | 0,83[0,67;1,92]   | 0,013     |
| ВАТ оса              | 10,07 [7,12;12,54]     | 11,9 [8,29;18,35] | 0,054     |
| Триптаза (мкг/л)     | 6,8 [4,3;7,9]          | 8,6 [6,85; 9,1]   | 0,001     |

Такой же анализ сравнения лабораторных данных проведен в группе пациентов с сенсibilизацией к яду шершня. Данные представлены в таблице 35. В исследуемую группу были включены пациенты как с моносенсibilизацией к яду шершня, так и больные с полисенсibilизацией к ядам шершня, осы и пчелы. Уровень общего IgE имел сопоставимые показатели при САР I, II, III степени и

АШ ( $p=0,218$ ). Уровень специфических IgE-АТ к яду шершня имел тенденцию к повышению в группе больных с АШ ( $Me=1,64 [0,82; 2,67]$ ), однако достоверных различий с группой больных с САР I, II, III степени ( $Me=1,29 [0,91; 2,32]$ ) не выявлено ( $p=0,702$ ). ВАТ к аллергенам шершня имел более высокие значения в группе пациентов с АШ ( $Me=17,45 [13,49; 21,4]$ ) по сравнению со значениями ВАТ больных с САР I, II, III степени ( $Me= 10,8 [7,4; 15,25]$ ) ( $p=0,018$ )(рис. 21-22). Базальный уровень триптазы в группе пациентов с АШ ( $Me=7,6 [6,9; 9,0]$ ) на ужаление шершнем, так же как и в группе больных с сенсibilизацией к яду шершня, был достоверно выше по сравнению с группой САР I, II, III степени ( $Me= 6,2 [4,3; 7,9]$ ) ( $p=0,031$ ).

Таблица 35

Сравнительная характеристика лабораторных данных между больными с САР I, II, III степени и АШ в группе пациентов с сенсibilизацией к яду шершня ( $Me [25й; 75й перцентили]$ )

| Показатель            | САР I, II, III степени | АШ                | Уровень p |
|-----------------------|------------------------|-------------------|-----------|
| Возраст, лет          | 39[35; 49]             | 42[33; 46]        | 0,65      |
| Общие Ig E(МЕ/мл)     | 77[58; 109]            | 109[67; 120]      | 0,218     |
| IgE-АТ шершень(МЕ/мл) | 1,29[0,91; 2,32]       | 1,64[0,82; 2,67]  | 0,702     |
| ВАТ шершень           | 10,8[7,4; 15,25]       | 17,45[13,49;21,4] | 0,018     |
| Триптаза (мкг/л)      | 6,2[4,8;7,5]           | 7,6[6,9;9,0]      | 0,031     |

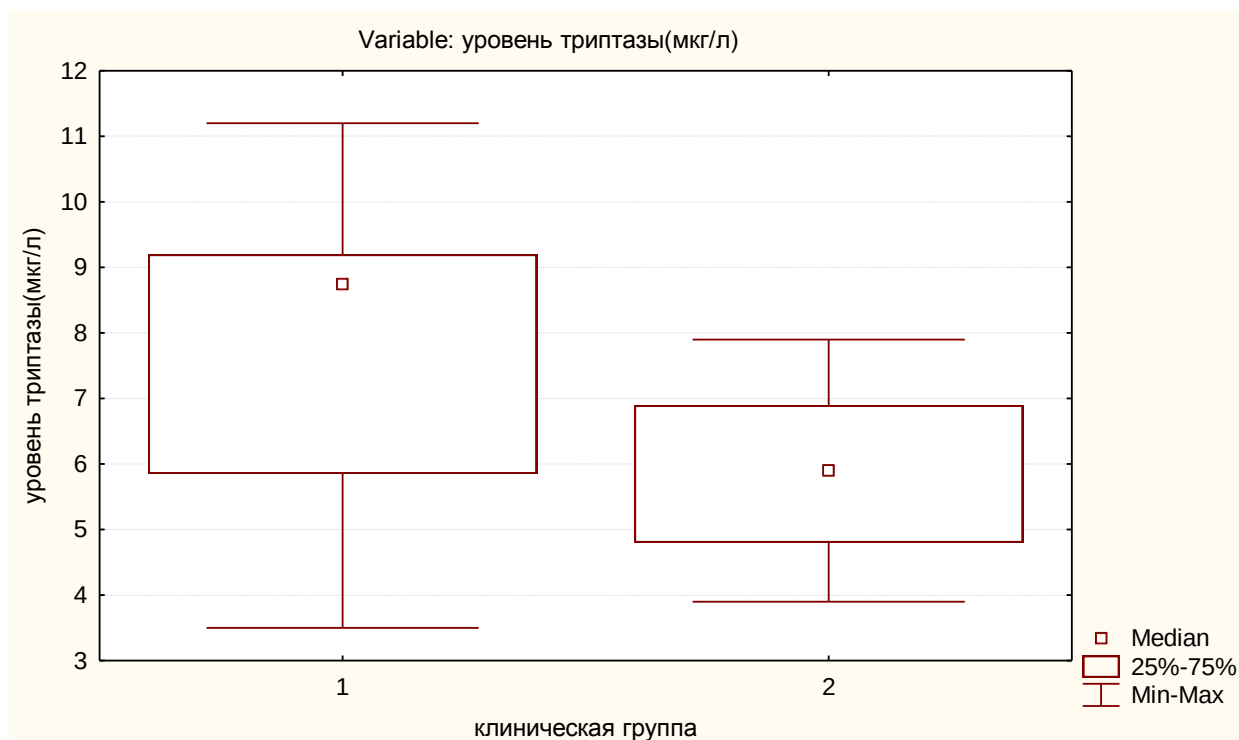


Рис. 21. Уровень триптазы в клинических группах пациентов с АШ (1) и САР I, II, III степени (2) с анамнезом на ужаление пчелой

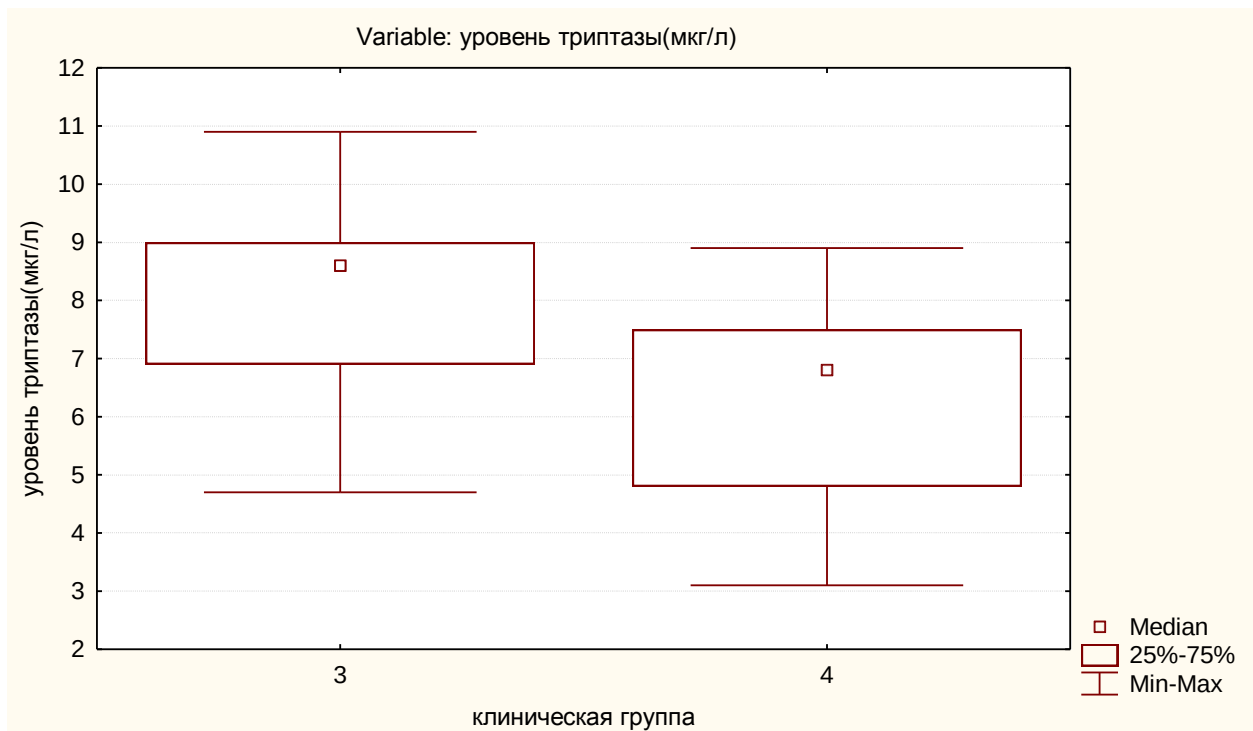


Рис. 22. Уровень триптазы в клинических группах пациентов с АШ (3) и САР I, II, III степени (4) с анамнезом на ужаление осой

Таким образом, по всем изучаемым группам пациентов с САР I, II, III степени и АШ мы выявили достоверные различия по данным ВАТ и уровню сывороточной триптазы при сенсibilизации к ядам пчелы, осы и шершня. При этом результаты ВАТ ассоциировались с идентифицированным насекомым, а базальный уровень триптазы был выше в группе пациентов с АШ, независимо от идентифицированного насекомого. Подтверждением этому были и результаты проведенного нами корреляционного анализа (рис. 23-25). Из всех лабораторных показателей с базальным уровнем триптазы коррелировали только данные ВАТ, при этом уровень имел показатели средней силы для ВАТ аллергенами пчелы ( $r=0,4$ ,  $p=0,00007$ ) и осы ( $r=0,35$ ,  $p=0,000$ ), а также низкой силы для ВАТ с аллергеном шершня ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ).

Согласно данным ряда исследований, в частности Е. Guenova и др. (2010), показатель уровня триптазы прямо пропорционально коррелирует с возрастом пациента [109]. В нашем исследовании мы выявили корреляционную связь слабой силы между показателями возраста пациента и уровнем триптазы сыворотки крови ( $r=0,29$ ,  $p=0,0016$ ) (рис. 26).

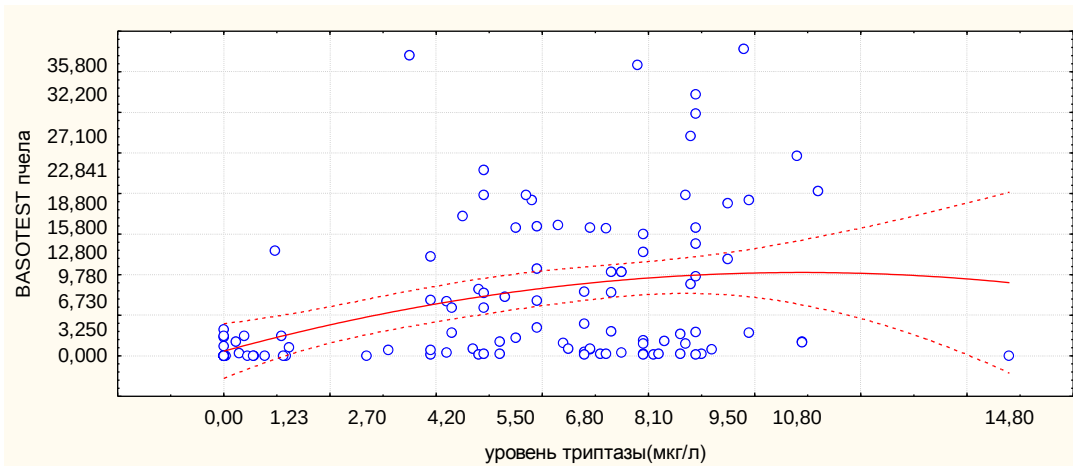


Рис. 23. Корреляционные взаимосвязи между уровнем триптазы и результатами ВАТ (аллерген яда пчелы).

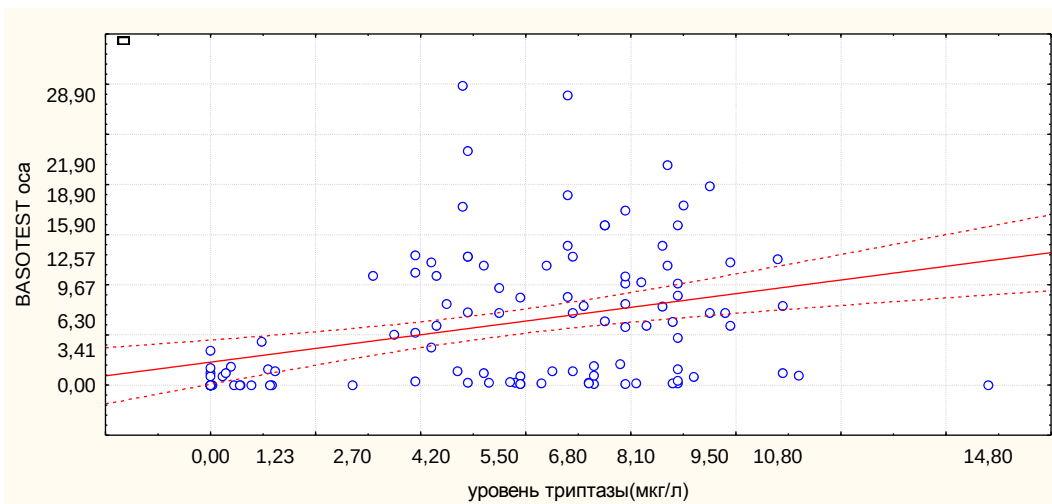


Рис. 24. Корреляционные взаимосвязи между уровнем триптазы и результатами ВАТ (аллерген яда осы).

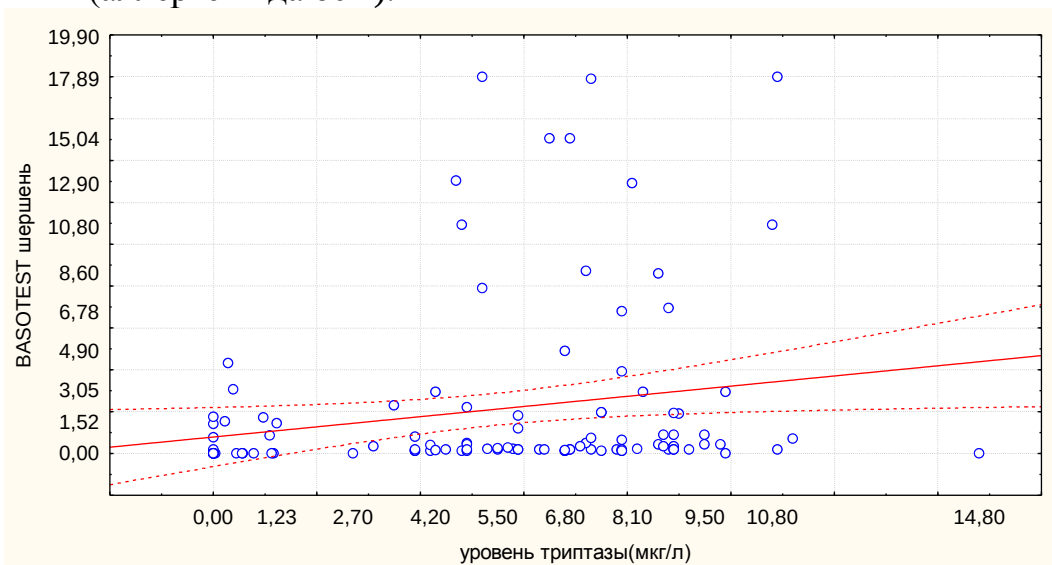


Рис. 25. Корреляционные взаимосвязи между уровнем триптазы и результатами ВАТ (аллерген яда шершня).

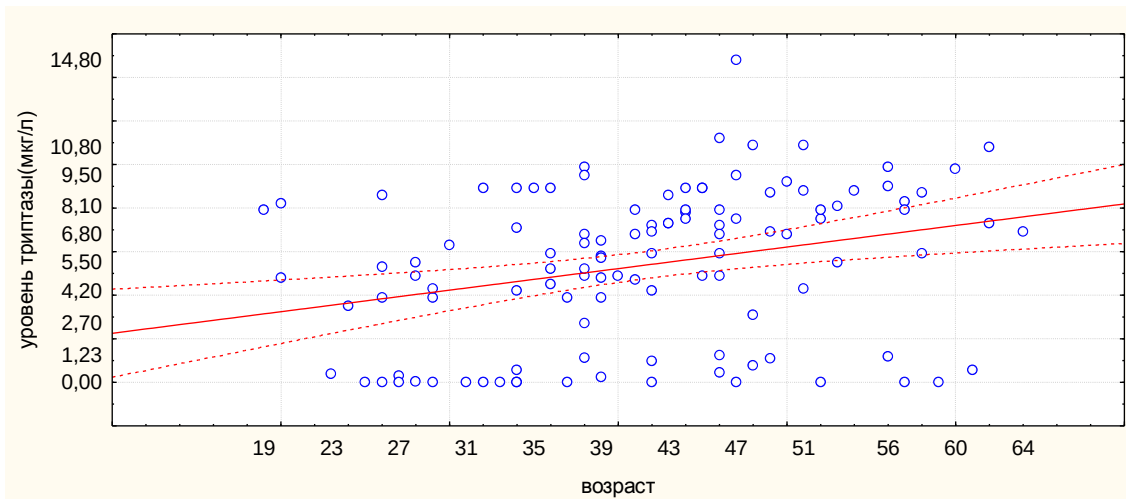


Рис. 26. Корреляция между уровнем триптазы и возрастом пациента.

Исходя из полученных результатов исследования, мы выявили достоверную разницу по индексу активации базофилов по данным ВАТ в зависимости от идентифицированного насекомого (пчела, оса, шершень) в группах пациентов с АШ и САР I, II, III степени. Сывороточная триптаза была достоверно выше в группе пациентов с АШ, независимо от идентифицированного насекомого, что сопоставимо с результатами работы F. Ruëff и др. (2009), где указывается, что базовые концентрации сывороточной триптазы связаны с риском развития тяжелых САР при ужалении насекомыми [183]. В исследованиях других авторов также отмечено, что активность тучных клеток отражается в концентрации базальной сывороточной триптазы и коррелирует с тяжестью САР, что дает основание использовать результаты исследования триптазы для прогнозирования риска развития тяжелых анафилактических реакций при ужалении перепончатокрылыми насекомыми [111, 135, 147].

## 5.2. Создание прогностической модели расчета риска развития АШ при ужалениях перепончатокрылыми насекомыми

На основании модели пропорционального риска Кокса нами был проведен однофакторный регрессионный анализ, представленных в исследовании параметров, который выявил достоверное влияние на развитии АШ следующих показателей, действующих отдельно: ОАА по инсектной аллергии, ОАА по лекарственной



аллергии, результаты ВАТ, уровень триптазы. Для оценки взаимного влияния этих параметров был проведен многофакторный анализ с использованием пошагового включения. В ходе расчетов были введены фиктивные переменные для параметра «ОАА по инсектной аллергии». Программа ввела фиктивные переменные для всех качественных параметров, однако в таблице 36 представлено правило расчета только для параметра «ОАА по инсектной аллергии», так как только он вошел в итоговое уравнение, полученное в процессе реализации алгоритма пошагового включения.

Таблица 36

Правило расчета фиктивных переменных для параметра  
«ОАА по инсектной аллергии»

| Градации   | (1)   | (2)   | (3)   | (4)   |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| Пчела, оса | 1,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Пчела      | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 0,000 |
| Оса        | 0,000 | 0,000 | 1,000 | 0,000 |
| Нет        | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 1,000 |
| Шершень    | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |

В ходе вычислений получены коэффициенты ( $b_i$ ) и константы ( $a$ ) для расчёта вероятности развития АШ на основании значений каждого показателя (таблица 37).

Идея бинарного логистического регрессионного анализа состояла в определении прогностически неблагоприятных факторов, способствующих развитию АШ и создании системы прогноза. Рассчитывалась вероятность наступления события, т.е. вероятность развития АШ у пациентов с САР I, II и III степени в зависимости от значений переменных.

Было выявлено, что значимое влияние на развитие АШ у пациентов, в случае действия каждого параметра отдельно оказывают следующие показатели: ОАА по инсектной аллергии (пчела, оса) ( $p=0,038$ ), ОАА по инсектной аллергии (пчела) ( $p=0,029$ ), ОАА по инсектной аллергии (оса) ( $p=0,324$ ), ОАА по инсектной аллергии (нет) ( $p=0,003$ ), ОАА по лекарственной аллергии (да-1, нет-0) ( $p=0,041$ ), результаты ВАТ ( $p=0,013$ ), уровень триптазы ( $p=0,001$ ).

Значения коэффициентов уравнения логистической регрессии  
для расчёта вероятности развития АШ у пациентов с САР  
на ужаления перепончатокрылыми насекомыми

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $\beta_i$ | S.E.  | Wald   | P     | Exp( $\beta_i$ ) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|--------|-------|------------------|
| ОАА по инсектной аллергии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |       | 12,746 | 0,013 |                  |
| ОАА по инсектной аллергии (пчела, оса)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -3,845    | 1,852 | 4,310  | 0,038 | 0,021            |
| ОАА по инсектной аллергии (пчела)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -3,678    | 1,682 | 4,781  | 0,029 | 0,025            |
| ОАА по инсектной аллергии (оса)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -1,452    | 1,472 | 0,973  | 0,324 | 0,234            |
| ОАА по инсектной аллергии (нет)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -5,864    | 1,975 | 8,818  | 0,003 | 0,003            |
| ОАА лекарственной аллергии (да - 1, нет - 0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2,328     | 1,140 | 4,170  | 0,041 | 10,256           |
| BASOTEST                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,140     | 0,056 | 6,178  | 0,013 | 1,150            |
| Уровень триптазы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,693     | 0,210 | 10,933 | 0,001 | 2,000            |
| Constant a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -3,180    | 1,712 | 3,449  | 0,063 | 0,042            |
| $\beta_i$ – коэффициенты регрессионного уравнения, отражающие влияние соответствующих предикторов на зависимую переменную;<br>S.E. (стандартная ошибка) – мера изменчивости коэффициентов $\beta_i$ ;<br>Wald (критерий Вальда) – критерий значимости коэффициента $\beta_i$<br>для соответствующего предиктора; P – значимость по критерию Вальда. |           |       |        |       |                  |

Для того чтобы выбрать показатели, которые в комплексе значимо влияют на результат, при построении уравнения логистической регрессии был использован метод последовательного включения параметров. Достоверность полученной модели –  $p < 0,001$ , количество совпадений расчетных исходов с наблюдаемыми – 80,7%.

Функция  $z$  в уравнении имеет вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$z = -3,180 - 3,845 \times \text{ОАА по инсектной аллергии (пчела, оса)} - 3,678 \times \text{ОАА по инсектной аллергии (пчела)} - 1,452 \times \text{ОАА по инсектной аллергии (оса)} - 5,864 \times \text{ОАА по инсектной аллергии (нет)} + 2,328 \times \text{ОАА по лекарственной аллергии (да- 1, нет - 0)} + 0,140 \times \text{ВАТ} + 0,693 \times \text{уровень триптазы}$

$p < 0,5$  (<50%) свидетельствует о низкой степени вероятности развития АШ;  
 $p > 0,5$  (>50%) – свидетельствует о высокой степени вероятности развития АШ.

Проиллюстрировать значение бинарного логистического регрессионного анализа в оценке достижения конечной точки можно следующим клиническим примером.

**Клинический пример 1.** Пациент А., 40 лет, история болезни №3393/1067; поступил в аллергологическое отделение городской клинической больницы. Доставлен СМП с жалобами на зуд кожи, высыпания по всему телу. Заболел остро, на природе был ужален пчелой в руку, через 30 минут после ужаления появились вышеперечисленные жалобы. Из анамнеза: ранее на ужаление пчелы развивалась большая местная реакция, на введение новокаина – крапивница. На момент поступления состояние средней степени тяжести. На коже туловища и конечностях отмечаются множественные уртикарные элементы сыпи.

При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные. Уровень артериального давления составил 115/83 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в минуту.

Пациент с диагнозом «Острая крапивница на ужаление перепончатокрылыми насекомыми (пчела)» госпитализирован в аллергологическое отделение. В отделении у пациента получены образцы крови для лабораторных исследований.

Результаты были следующие: индекс активации при постановки ВАТ с аллергеном яда пчелы составил 19,2, уровень сывороточной триптазы - 9,9 мкл/л.

В соответствии с данными, полученными при сборе аллергоанамнеза и результатами лабораторных методов исследования был получен следующий набор числовых значений, отражающих отношение вероятностей АШ у пациента.

ОАА на ужаление, поэтому фиктивные переменные равны (таблица 38): ОАА по инсектной аллергии (1) = 0,0, ОАА по инсектной аллергии (2) = 1,0, ОАА по инсектной аллергии (3) = 0,0, ОАА по инсектной аллергии (4) = 0,0. ОАА по лекарственной аллергии – есть, поэтому в уравнение подставляется значение = 1,0. ВАТ пчела = 19,2. Уровень триптазы = 9,9 мкг/л.

$$z = -3,180 - 3,845 \times 0,0 - 3,678 \times 1,0 - 1,452 \times 0,0 - 5,864 \times 0,0 + 2,328 \times 1,0 + 0,140 \times 19,2 + 0,693 \times 9,9 = -5,019.$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-5,019}} = 0,993.$$

В результате вычислений получили, что вероятность возникновения АШ у пациента А. равна 99,3%, т.е. очень высокая.

Таким образом, при подсчете по всем признакам, влияющим на вероятность развития АШ, было получено значение  $p=0,99$ , свидетельствующее о высоком риске развития АШ у пациента с диагнозом «Острая крапивница на ужаление перепончатокрылыми насекомыми (пчела)».

**Клинический пример 2.** Пациентка Н., 29 лет, история болезни №3498/1236; поступила в аллергологическое отделение городской клинической больницы. Доставлена СМП с жалобами на чувство кома в горле, затруднение глотания, одышку, отек языка и губ. Заболела остро, на природе была ужалена осой в язык (оса была в напитке), в течении 10-15 минут после ужаления постепенно нарастал отек и чувство кома в горле. Аллергологический анамнез не отягощен. На момент поступления состояние средней степени тяжести. При осмотре отек язычка мягкого неба, языка, губ. Кожные покровы чистые.

При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные. Уровень артериального давления составил 112/63 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в минуту.

Пациентка с диагнозом «Острый ангиоотек на ужаление перепончатокрылыми насекомыми (оса)» госпитализирована в аллергологическое отделение. В отделении у пациентки получены образцы крови для лабораторных исследований.

Результаты были следующие: индекс активации при постановки ВАТ с аллергеном яда осы - 10,9, уровень сывороточной триптазы - 1,3 мкл/л.

В соответствии с данными, полученными при сборе аллергоанамнеза и результатами лабораторных методов исследования был получен следующий набор числовых значений, отражающих отношение вероятностей АШ у пациента.

ОАА на ужаление, поэтому фиктивные переменные равны (таблица 38): ОАА по инсектной аллергии (1) = 0,0, ОАА по инсектной аллергии (2) = 0,0, ОАА

по инсектной аллергии (3) = 0,0, ОАА по инсектной аллергии (4) = 1,0. ОАА по лекарственной аллергии – нет, поэтому в уравнение подставляется значение = 0,0. ВАТ пчела = 10,9. Уровень триптазы = 1,3 мкг/л.

$$z = -3,180 - 3,845 \times 0,0 - 3,678 \times 0,0 - 1,452 \times 0,0 - 5,864 \times 1,0 + 2,328 \times 0,0 + 0,140 \times 10,9 + 0,693 \times 1,3 = -6,67$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-6,67}} = 0,345.$$

В результате вычислений получили, что вероятность возникновения АШ у пациентки Н. равна 35%, т.е. очень низкая.

Таким образом, исходя из полученных данных следует, что предикторами риска развития АШ при САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми могут рассматриваться: ОАА по инсектной и лекарственной аллергии, уровень сывороточной триптазы и результаты ВАТ, в связи, с чем на основании их использования возможно создание математической модели для прогнозирования риска развития АШ на ужаление.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия рост распространенности АЗ во всем мире становится все более очевидным [39, 47, 52, 53, 55, 57]. Клинико-эпидемиологические исследования, показали, что распространенность АЗ в разных регионах России составляет 15-35% [5]. По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП), за 2005 г. число вызовов по поводу острых аллергических заболеваний в целом по РФ возросло на 18% [6].

Среди ОАР наиболее тяжелым, непрогнозируемым и представляющим угрозу для жизни является АШ. Несмотря на серьезность диагноза данные о распространенности анафилактических реакций как зарубежом, так и в нашей стране не позволяют получать объективные данные ввиду терминологической неоднородности понятия и, следовательно, различными подходами критерий диагностики данного состояния [3, 4].

Так, согласно результатам двух крупных систематических обзоров, частота развития анафилактических реакций в странах Северной Америки составляет от 50 до 2000 эпизодов на 100000 человек в год, а в странах Европы от 1,5 до 7,9 на 100000 в год [139, 140, 168]. В нашей стране по данным эпидемиологического исследования, проведенного за период с 1970-1980 гг. распространенность АШ составила один случай ЛАШ на 4,4 млн. человек в год [27]. В Казани за период с 1992-2000 гг. частота госпитализаций с АШ составила 12,5 случаев в год (1 случай ЛАШ на 76,9 тысяч взрослого населения) [45].

Развитие анафилактической реакции может быть спровоцировано большим количеством различных триггеров [3, 4, 56]. Безусловно, наиболее частой причиной АШ являются лекарственные препараты, поэтому данные о распространенности ЛАШ, являются предметом пристального изучения, как в нашей стране, так и зарубежом [28, 220, 223]. Однако, согласно статистическим исследованиям, не менее значимой проблемой является инсектная аллергия [66, 67]. В настоящее время в РФ практически отсутствуют исследования частоты встречаемости и этиологии реакций, вызванных ужалением перепончатокрылыми насекомыми.

Распространенность САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми в странах Европы составляет 0,3-8,9%, в США 0,5-3,3% в общей популяции, среди пчеловодов, входящих в группу риска по развитию АФ, распространенность составляет от 14 до 43% [60, 66, 67]. Согласно статистическим данным смертность от анафилаксии составляет менее 1%, из них смертельные случаи от укусов насекомых зафиксированы с частотой от 0,03-0,48% на 1000000 человек в год [4, 66]. Высокая частота встречаемости САР, в том числе и АШ на ужаление насекомыми, диктует необходимость поиска более чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики с целью своевременного проведения исследований для выявления сенсibilизации к ядам насекомых, с последующим определением прогностически неблагоприятных факторов риска развития АШ при возможном повторном ужалении.

В связи с вышеизложенным, а также в связи с ежегодным увеличением числа пациентов, госпитализируемых с диагнозом АШ, была выполнена данная работа. Основными целями исследования явились изучение частоты встречаемости, этиологического спектра и доли реакций на ужаление перепончатокрылыми насекомыми среди ОАР по данным аллергологического отделения г. Казани (2001-2012 гг.), а также определение диагностических возможностей клинических и лабораторных методов в прогнозировании риска развития АШ при ужалении. Выявленные особенности и значимые прогностически неблагоприятные факторы риска развития АШ могли бы помочь в оптимизации процесса обследования и ведения больных с инсектной аллергией в клинической практике.

Для достижения поставленных целей нами проведен сбор информации с использованием метода выкопировки сведений из первичной медицинской документации, такой как «Медицинская карта стационарного больного» УФ003/У и «Годовые отчеты о работе аллергологического отделения» ГАУЗ «ГКБ №7» за 2001-2012 гг. Для оценки диагностической значимости лабораторных методов, а также определения прогностически значимых факторов риска развития АШ у пациентов с инсектной аллергией, в исследование было включено 102 пациента с САР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, из числа госпитализиро-

ванных в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ №7» за период с 2009-2012 гг. и 30 пациентов группы контроля.

С целью выявления реальной заболеваемости АШ среди населения крупного промышленного города мы проанализировали госпитализации пациентов с ОАР в специализированное аллергологическое отделение г. Казани за период с 2001-2012 гг. По нашим данным за исследуемый период было госпитализировано 7865 пациентов с ОАР, из них с клиникой острой крапивницы и ангиоотека поступило 62% больных, с различными проявлениями аллергических дерматитов 18%, количество больных с АШ составило 7% от всех ОАР.

Сравнительная оценка полученных данных с ранее проведенным исследованием, за равные временные интервалы, показала, что произошло трехкратное увеличение количества госпитализаций в связи с ОАР (с 1619 пациентов за период 1992-2000 гг. до 5354 за период 2001-2009 гг.), а также более чем двукратное возрастание доли пациентов с ОАР в общей структуре госпитализированных больных с 19,5% до 47% за те же временные интервалы соответственно [45].

За исследуемый период с диагнозом АШ госпитализировано 514 пациентов (в сравнении, за период с 1992-2000 гг. госпитализировано 152 пациента). Оценка частоты развития ОАР показала увеличение ежегодного показателя заболеваемости с 1,2 на 10000 населения в 1992 году до 9,4 на 10000 населения в 2012 году; среди них заболеваемость АШ составила 0,034 на 10000 населения в 1992 году и 0,37 на 10000 населения в 2012 году. Полученные данные подтверждают общую тенденцию роста числа острых аллергических заболеваний, в том числе и АШ в мире [79, 100, 139, 140, 168, 193].

Анализ этиологических факторов АШ свидетельствуют, что ведущими причинами являются лекарственные препараты - 60% и укусы перепончатокрылыми насекомыми - 27%. Однако, по данным нашего исследования, наиболее высокая вероятность развития АШ среди ОАР была выявлена на яд перепончатокрылых насекомых, риск составил 11% (в сравнении с 6,4% на прием лекарственных препаратов), что обусловило актуальность выполняемой работы.

За период 2001-2012 гг. в аллергологическое отделение поступило 1257 па-



циентов с ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми, что составило 16% от всех ОАР. Структура ОАР характеризовалась: выраженными местными реакциями - 7%, САР I степени - 16%, САР II степени - 54%, САР III степени - 10%, частота встречаемости АШ составила 11%. Наиболее часто развитие АШ было спровоцировано ужалением в область головы и шеи (29%). В клинике АШ наиболее частыми были симптомы острой сердечно-сосудистой недостаточности (80%). В большинстве случаев АШ характеризовало острое доброкачественное течение (55%). Чаще всего реакции были вызваны ужалением ос (55%). Каждый четвертый пациент с ОАР имел отягощенный аллергологический анамнез.

Анализ оказания неотложной помощи при АШ на ужаление показал, что препарат первой помощи при АШ – адреналин – вводили при оказании первичной помощи лишь в 30% случаев, что свидетельствует скорее о недостаточной подготовке медперсонала по проведению мероприятий при АШ и согласуется с исследованиями зарубежных авторов [84, 165].

Полученные результаты еще раз свидетельствуют о росте числа госпитализаций пациентов с ОАР на ужаление перепончатокрылыми насекомыми с 1.9% в структуре всех ОАР в 1992 г. до 9% в 2012 г., что также отражает общую тенденцию роста ОАР в структуре госпитализаций за 20-летний период [45].

При оценке данных анкетирования обследуемых групп пациентов было выявлено, что в 20% случаях тяжесть клинических проявлений САР нарастала с каждым эпизодом ужалений с последующим развитием клиники АШ. Лишь 32% из обследованных пациентов указали на наличие аптечки первой помощи, что дает основание предположить, что пациенты с инсектной аллергией, составляющие группу риска развития АШ при повторном ужалении, недостаточно информированы о возможных средствах самопомощи при неотложных ситуациях, аналогичные результаты были получены зарубежными исследователями [68, 87, 165].

В связи с отсутствием в РФ во время проведения работы зарегистрированных (зарубежных) и отечественных аллергенов яда перепончатокрылых насекомых для проведения кожного тестирования, за основу исследования мы взяли современные методы аллергодиагностики *in vitro*. В связи с высокой доступностью

в настоящее время наиболее широко применяются методы выявления специфических IgE-АТ для идентификации причинно-значимого насекомого. Вместе с тем, появились новые диагностические методы, основанных на клеточных технологиях, что побуждает к изучению их диагностической ценности в установлении повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых и идентификации причинно-значимого насекомого.

С целью определения чувствительности и специфичности тестов в выявлении инсектной аллергии пациентам с САР (n=102) и 30 здоровым добровольцам проведено определение IgE-АТ к аллергенам яда пчелы, осы и шершня, а также выполнен тест активации базофилов (BASOTEST™, Glicotope Biotechnology, Германия) с аллергенами яда пчелы, осы и шершня (BUEHLMANN, Flou-CAST-Allergens, Швейцария).

Согласно инструкции по определению IgE-АТ, наряду с количественным уровнем результаты были представлены в классах. Для оценки уровня активации базофилов в тесте использовали коэффициент соотношения процента стимулированной аллерген-специфической дегрануляции базофилов в образцах с аллергенами к уровню их спонтанной дегрануляции в нестимулированном контроле [17,34,63,90].

Анализ полученных результатов ВАТ показал, что в группе пациентов с положительным анамнезом на ужаление пчелой сенсibilизация к аллергенам яда пчелы подтвердилась у пациентов с клиникой САР I, II, III степени в 15 (78,9%) случаях, а в группе с клиникой АШ - у 16 (80%), данные отличия статистически не значимы ( $p > 0.05$ ). Большинство случаев двойной сенсibilизации по данным ВАТ выявлена в группе пациентов с АШ на ужаление пчелой (10%), в сравнении с САР I, II, III степени (5,2%) ( $p > 0.05$ ). Можно предположить, что пациенты с клиникой АШ на ужаления чаще других имеют сенсibilизацию к различным аллергенам яда перепончатокрылых насекомых, в виду отягощенного аллергологического анамнеза по инсектной аллергии. В группе пациентов с клиникой САР I, II, III степени с положительным анамнезом на ужаление осой сенсibilизация подтвердилась в 19 (82,6%) случаях, отличия уровня IgE-АТ и результатов ВАТ

внутри группы были достоверно значимы ( $p < 0.05$ ). В группе пациентов с клиникой АШ сенсibilизация к яду осы подтвердилась в 15 (71,4%) случаях, отличия результатов определения IgE-АТ и уровня активированных базофилов внутри группы были достоверно не значимы ( $p > 0.05$ ). При оценке результатов IgE-АТ группе пациентов с перенесенным АШ диагностировано 10 (47,6%) случаев двойной сенсibilизации, что сопоставимо с результатами в группе с САР I, II, III степени - 10 (43,4%) случаев. После проведения ВАТ в группе с диагнозом «АШ на ужаление осой» двойная сенсibilизация подтверждена в 4 (19%) случаях, а в группе пациентов с САР I, II, III степени только в одном (4,3%) случае ( $p > 0,05$ ).

В группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаления неидентифицированным насекомым по данным IgE-АТ сенсibilизация к ядам осы выявлена в одном случае (10%) и в двух к аллергену яда шершня (20%), а по данным ВАТ – по 2 случая сенсibilизации к ядам осы (20%) и шершня (20%) ( $p > 0,05$ ). Двойная сенсibilизация определена по уровню IgE-АТ в 4 (40%) случаях, а по результатам ВАТ - в 3 (30%) случаях ( $p > 0.05$ ). У 3 (30%) пациентов сенсibilизация не выявлена по результатам двух тестов. В группе пациентов с диагнозом АШ на ужаление неидентифицированным насекомым ( $n=9$ ) по уровню специфических IgE-АТ выявлена сенсibilизация к ядам пчелы в 1 (11,1%) случае и по 2 случая изолированной сенсibilизации к ядам осы (22,2%) и шершня (22,2%), в одном случае сенсibilизация не выявлена. По результатам ВАТ подтверждена сенсibilизация к яду пчелы в 1 случае (11,1%), в 3 (33,3%) случаях к яду шершня, в 2 (22,2%) – к яду осы. Двойная сенсibilизация при определении IgE-АТ выявлена в 2 (22,2%) случаях к ядам пчелы и осы и в 1 (11,1%) случае к яду осы и шершня, что сопоставимо с данными ВАТ.

Согласно задачам исследования было проведено сопоставление данных аллергоанамнеза и результатов обследования пациентов. Было выявлено, что оптимальным диагностическим алгоритмом для выявления первичной сенсibilизации является использование данных положительного аллергоанамнеза, определение специфических IgE-АТ и проведение ВАТ (информативность составила 48,2% и 78,3% соответственно для IgE-АТ и ВАТ). Общий показатель двойной сенсibilизации

зации для алгоритма аллергоанамнез – определение специфических IgE-АТ составил 33,7%, для алгоритма аллергоанамнез – ВАТ – 9,6% ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты исследования позволили рассчитать чувствительность и специфичность для каждого из тестов. Чувствительность была определена как процент положительных результатов пациентов в соответствии с их анамнезом, а специфичность как процент отрицательных тестов в группе контроля [203]. Чувствительность определения специфических IgE-АТ и результаты ВАТ с аллергеном яда пчелы были одинаковы в группе пациентов с положительными данными аллергоанамнеза на ужаление пчелой и составили 87,2% (специфичность теста определения IgE-АТ - 83,3%, ВАТ - 96,7%). Чувствительность определения специфических IgE-АТ к аллергену яда осы в группе пациентов с положительным анамнезом на ужаление осой составила 77,3% и была ниже, чем в группе пациентов с положительным анамнезом на ужаление пчелой (87,2%), специфичность была сопоставимой в обеих группах – 83,3% и 90,0%. Наибольшее количество положительных результатов с аллергеном яда шершня, по данным определения IgE-АТ, было выявлено в подгруппе пациентов с анамнезом на ужаление осой и неидентифицированным насекомым - 31,8% и 31,6% (специфичность теста составила 93,3%) (таблица 3). На сенсibilизацию к аллергену яда шершня ВАТ показал наибольшее количество положительных результатов в подгруппе пациентов с реакцией на ужаление неидентифицированным насекомым (36,8%), меньший процент положительных результатов был в подгруппе пациентов с реакциями на ужаление осой (15,9%). Данные по специфичности ВАТ были сопоставимы с аллергенами яда пчелы, осы и шершня (96,7%, 93,3%, 96,7% соответственно). В сравнении с определением специфических IgE-АТ, ВАТ показал большую специфичность теста к аллергенам яда пчелы, осы и шершня (83,3%, 90,0%, 93,3% и 96,7%, 93,3%, 96,7% соответственно),

Таким образом, ВАТ в связи с высокой чувствительностью и специфичностью, низким процентом идентифицируемых перекрестных реакций (9,6%, в сравнении с определением специфических IgE-АТ – 33,7%) является полезным диагностическим тестом в выявлении сенсibilизации к яду перепончатокрылых

насекомых. Использование предложенного алгоритма для специфической аллергодиагностики «аллергоанамнез, определение IgE-АТ и ВАТ» позволило идентифицировать причинно-значимое насекомое в подавляющем большинстве случаев САР (96,0%).

С целью комплексного подхода к прогнозированию риска развития АШ на основе имеющейся информационной базы с использованием метода бинарной логистической регрессии разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития АШ на ужаление перепончатокрылыми насекомыми», основанная на оценке клинико-лабораторных данных. В ходе исследования с применением пошагового включения были определены наиболее значимые факторы риска: ОАА по инсектной аллергии (пчела), ОАА по инсектной аллергии (оса), ОАА по инсектной аллергии (шершень), ОАА по инсектной аллергии (пчела, оса), ОАА по лекарственной аллергии, данные BASOTEST, уровень триптазы. Достоверность полученной модели –  $p < 0,001$ , количество совпадений расчетных исходов с наблюдаемыми – 80,7%.

Полученная в нашей работе математическая модель обладает достаточно высокой информативностью и позволяет индивидуализировать расчет риска развития АШ у пациентов на ужаления перепончатокрылыми насекомыми.

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ показал, что анафилактический шок на ужаления перепончатокрылыми насекомыми относится к распространенным острым аллергическим реакциям, составляя 27% от всех зарегистрированных случаев анафилактического шока. За исследуемый период (2001-2012 гг.) частота встречаемости анафилактического шока, вызванного ужалением, увеличилась с 0.18 на 100 тысяч населения в 1992 году до 1.03 на 100 тысяч населения в 2012 году.

2. Предложен оптимальный диагностический алгоритм для выявления сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых, включающий аллерго-анамнез, определение специфических IgE-АТ и тест активации базофилов.

3. На основании алгоритма специфического аллергообследования выявлено, что наиболее часто причиной анафилактического шока является ужаление осами (36%) и пчелами (34%), реже – ужаление шершнями (12%); сочетанная сенсibilизация встречается у 18% больных перенесших анафилактический шок.

4. Установлено, что при проведении диагностики сенсibilизации к яду перепончатокрылых насекомых специфичность теста активации базофилов превышала аналогичные показатели при определении специфических IgE-АТ. Процент перекрестных реакций между аллергенами яда различных перепончатокрылых насекомых составил 9,6% при использовании теста активации базофилов, по сравнению с 33,7% - для специфических IgE-АТ, что важно при назначении аллерген-специфической иммунотерапии.

5. Разработана математическая модель с использованием комплекса данных аллергоанамнеза, результатов теста активации базофилов и уровня сывороточной триптазы, позволяющая прогнозировать риск развития анафилактического шока на ужаления перепончатокрылыми насекомыми с вероятностью 80,7%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**1.** Для первичной идентификации причинно-значимого насекомого при инсектной аллергии у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом может быть использован предложенный диагностический алгоритм, включающий данные аллергоанамнеза, уровень специфических IgE-АТ и результаты теста активации базофилов.

**2.** У пациентов с инсектной аллергией для прогноза риска развития анафилактического шока рекомендовано использование комплекса данных аллергологического анамнеза, результаты теста активации базофилов и уровень триптазы сыворотки крови.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агафонова И.А. Эпидемиология аллергических заболеваний в Днепропетровском регионе / И.А. Агафонова, Г.В. Ленкова [и др.] // Газета «Новости медицины и фармации» – 2010. - № 5. – С. 48-51.
2. Артамасова А.В. Клиника, диагностика и терапия аллергических реакций на ужаление пчел и ос / А.В. Артамасова // Клиническая медицина. – 1973. - №5. – С. 61-64.
3. Астафьева Н.Г. Анафилаксия: от экспериментальных исследований Рише к современным клиническим руководствам / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Л.А. Горячкина [и др.] // Доктор.ru. - 2011. - №3. - С. 7-14.
4. Астафьева Н.Г. Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Л.А. Горячкина [и др.] // Фарматека. – 2013. – С.8-15.
5. Боровиков В.П. Программа STASTISTICA для студентов и инженеров. 2-е изд. / В.П. Боровиков. – М.: КомпьютерПресс, 2001. - С.301.
6. Верткин А.Л. Острые аллергические заболевания (диагностика, лечение, типичные ошибки) / А.Л. Верткин, А.В. Дадыкина [и др.] // Врач. - 2007. - №2. - С. 66-70.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. - М.: Практика, 1999. - 460 с.
8. Голуб И.Е. Анафилактический шок: учебное пособие / И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина. – Иркутск: ИГМУ, 2011. – 8 с.
9. Горячкина Л.А. Анафилактический шок: пособие для врачей / Л.А. Горячкина. - М., 2000. – 34 с.
10. Горячкина Л.А. Клиническая аллергология и иммунология: Руководство для практикующих врачей / Л.А. Горячкина, К.А. Кашкин, Е.П. Терехова [и др.]. - М.: Миклош, 2009. - С.318-325.
11. Гущин И.С. Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение / И.С. Гущин, В.Г. Читаева. - М., ФармарусПринт, 2003. - 328 с.



12. Давыдов Ю.В. Причины роста побочных реакций на лекарственные средства, способы лечения и профилактики лекарственной аллергии / Ю.В. Давыдов, Е.В. Файзуллина // Лечащий врач. - 2012. - № 10. - С. 84-87.
13. Дрыганов Г.И. Актуальные проблемы современной аллергологии / Г.И. Дрыганов. - М.: ООО «Пробел-2000», 2003. - С. 157-162.
14. Емельянов А.В. Анафилактический шок / А.В. Емельянов // Аллергология. Частная аллергология / под. ред. Г.Б.Федосеева. - С-Пб: Нормед-Издат, 2001. - Т. 2. - С.230-242
15. Емельянов А.В. Анафилактический шок / А.В. Емельянов // Российский аллергологический журнал. – 2005. - Прил. 28. – С. 52.
16. Зайцева О.В. Качество жизни пациента с аллергическими заболеваниями. Основные принципы эффективной и безопасной терапии: Руководство для врачей / О.В. Зайцева. - М.: МГМСУ, 2009. – 70 с.
17. Зурочка А.В. Проточная цитометрия в медицине и биологии/А.В.Зурочка, С.В. Хайдуков, И.В. Кудрявцев. – Екатеринбург: РИО УрО РАН,2013. – 552с.
18. Ильина Н.И. Аллергопатология в разных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Ильина. – М., 1996. – 24 с.
19. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии, астмы - в чем причина? / Н.И. Ильина, Р.М. Хаитов // Астма. - 2001. - Т. 2, №1. - С. 35-38.
20. Ильина Н.И. Круглогодичный аллергический ринит / Н.И. Ильина, С.А. Польдер // Consillium medicum. – 2001. - Т. 3, №8. – С.384-386.
21. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии, в чем причины? / Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2004. - №1. - С. 37-41.
22. Ильина И.Н. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике / И.Н. Ильина, Т.Г. Федоскова // Русский медицинский журнал. - 2004. - №14. - С. 876-885.
23. Ильина Н.И. Аллергия-болезнь цивилизации / Н.И. Ильина // Качество жизни. Медицина. – 2005. – № 49(11). – С. 10-14.

- 24.Ильина И.Н. Аллергические заболевания в клинической практике / И.Н. Ильина, Т.Г. Федоскова // Русский медицинский журнал. - 2005. - №15. - С. 1022-1029.
25. Ильина И.Н. Современные подходы к лечению аллергических заболеваний / И.Н. Ильина, Т.Г. Федоскова // Новая аптека. - 2005. - №5. - С. 17-23
26. Кошкин И.В. Лекарственный анафилактический шок: диагностика, лечение, профилактика. Изд. 3-е переработ., дополн. и исправл. / И.В. Кошкин. – Н. Челны: НЧМК, 2004. - 62 с.
27. Лопатин А.С. Лекарственная анафилактический шок / А.С. Лопатин. – М., Медицина, 1983. – 158 с.
- 28.Лопатин-Бремзен А.С. Лекарственный шок / А.С. Лопатин-Бремзен. - М.: Изд-во Медпрактика, 2000. – 196 с.
29. Лопатин А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: пособие для врачей / А.С. Лопатин. – С-Пб, ООО «РИА-АМИ», 2004. – 48 с.
30. Лусс Л.В. Аллергия - болезнь цивилизации: Эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизм развития / Л.В. Лусс // Consillium medicum. - 2002. - Т.4. - №4. - С. 3-12.
31. Лусс Л.В. Принципы диагностики аллергических заболеваний / Л.В. Лусс, Н.И. Ильина, Т.Г. Федоскова // Consilium medicum. – 2002. – №4. – С.13-19.
32. Лусс Л.В. Пищевая аллергия: проблемы диагностики и терапии / Л.В. Лусс // Лечащий врач. – 2003. – №3. – С. 12-20.
33. Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита / Л.В. Лусс // Русский медицинский журнал. – 2003. – №12. – С. 718-728.
34. Маркова Т.П. Новые направления в диагностике аллергических заболеваний/ Т.П. Маркова// Лечащий врач. – 2006. – №4. – С.69-71.
35. Международная классификация болезней (десятый пересмотр): пер. с англ. - Женева: ВОЗ, 1995.
36. Митин Ю.А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний:

методические рекомендации / Ю.А. Митин. – С-Петербург, 2010. – 144 с.

37. Намазова Л.С. Причины вызовов скорой медицинской помощи к больным с аллергическими заболеваниями в крупном мегаполисе / Л.С. Намазова // Неотложная терапия. - 2001. - №2. - С. 39-43.

38. Овчаренко С.И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение / С.И. Овчаренко // РМЖ. - 2002. - Т. 10. - №17. - С. 766-769.

39. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер.с англ. / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер (под ред.акад. РАМН А.Г. Чучалина (гл. ред), чл.-кор. РАМН, И.С. Гущина (отв. ред.), Э.Г. Улумбекова (отв. ред.), Р.С. Фассахова (отв. ред.). - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 786 с.

40. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии / Б.М. Пухлик, А.П. Викторов, С.В. Зайков. - Львов: «Медицина», 2008. - С. 24–58.

41. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.

42. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2003. - 312с.

43. Рейсман Р.Е. Аллергия на яд жалящих насекомых // Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Пер.с англ. / под ред. Рой Патерсон, Лесли К. Грэммер, Пол А. Гринберг. - М., ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2000. - Гл. 12. - С. 238-252

44. Решетникова И.Д. Место острых аллергических реакций в структуре обращения за скорой медицинской помощью / И.Д. Решетникова, Р.С. Фассахов [и др.] // Аллергология. - С-Пб, 2000. - №4. – С. 3-5.

45. Решетникова И.Д. Острые аллергические реакции среди населения в крупном промышленном городе (эпидемиология, клиника, организационно-управленческие аспекты): автореф. дис. канд. мед. наук / И.Д. Решетникова. - Уфа, 2002. - 36 с.

46. Решетникова И.Д. Анафилактический шок. Этиология. Клиника. Неотложная терапия. Профилактика: методические рекомендации для врачей / И.Д.

Решетникова. – Казань, 2004. - 24 с.

47. Сепиашвили Р.И. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме / Р.И. Сепиашвили, Т. А.Славянская. - М.: Медицина – Здоровье, 2011. - 12 с.

48. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: руководство для врачей / Ю.В. Сергеев. - М.: Медицина для всех, 2002. - 183 с.

49. Скепьян Н.А. Аллергические болезни / Н.А. Скепьян. - Мн., 2000. - 286 с.

50. Федоскова Т.Г. Инсектная аллергия. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Т.Г. Федоскова. - М., Лиггерра, 2007. - с. 345-369.

51. Фишер Т. Аллергия к ядам насекомых / Т.Фишер, Г. Лолор-младший // Клиническая иммунология и аллергология: Пер. с англ. – М., Практика, 2000. - Гл.12. - С. 346-357.

52. Хаитов Р.М. Эпидемиология аллергических заболеваний в России / Р.М. Хаитов, А.В. Богова, Н.И. Ильина // Иммунология. - 1998. - №3. - С. 4-9.

53. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / Р.М. Хаитов. - М.: Медпресс–информ, 2002. - С. 376-390. - 786 с.

54. Хаитов Р.М. Аллергические болезни в России на рубеже веков. Оценка ситуации в XXI веке / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2005. - №1. - С. 170-176.

55. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.

56. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. - М., 2010. – 258 с.

57. Швец С.М. Новый отечественный аллерген из яда пчел для специфической диагностики аллергических реакций на укусы пчелами / С.М. Швец, И.С. Гущин, Ю.А. Порошина [и др.] // Терапевтический архив. – 1991. - Т. 63, №8. – С. 108-110.

58. Швец С.М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых / С.М.

Швец // Российский аллергологический журнал. - 2004. - № 3. - С. 9-18.

59. Швец С.М. Лечение острых аллергических реакций на яд перепончатокрылых насекомых / С.М. Швец // Лечащий врач. - 2005. - №3. - С. 50-53.

60. Annala I.T. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers / I.T. Annala, E.S. Karjalainen, P.A. Annala, P.A. Kuusisto // Ann. Allergy. Asthm. Immunol. – 1996. – V. 77. – P. 423-427.

61. Annala I.T. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers / I.T. Annala, P.A. Annala, P. Morsky // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. - 1997. – V. 78. – P. 473-477.

62. Baker T.W. The HIT study: Hymenoptera Identification Test - how accurate are people at identifying stinging insects? / T.W. Baker, J.P. Forester, M.L. Johnson [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2014. – V. 113(3). – P. 70-267.

63. Bašná L. Funkční laboratorní vyšetření v alergologii – test' aktivace bazofilů: bakalářská práce/ L. Bašná. – Brno: Masarykova univerzita, Fakulta lékařská, 2011. – 53 s.

64. Ben-Shoshan M. Anaphylaxis: past, present and future / M. Ben-Shoshan, A.E. Clarke // Allergy. – 2011. - V. 66. - P.1-14.

65. Bernstein I.L. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Part 2. / I.L. Bernstein, J.T. Li, D.I. Bernstein [et al.] // Allergy. Asthma. Immunol. - 2008. – V. 100 (3 Suppl 3). – P. S66-S12.

66. Bilo B.M. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy / B.M. Bilo, F. Rueff, H. Mosbech [et al.] // Allergy. – 2005. – V. 60. – P. 1339-1349.

67. Bilò B.M. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis / B. M. Bilò, F. Bonifazi // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2008. – V. 8. – P. 330–337.

68. Bilò B.M. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications / B.M. Bilò, F. Bonifazi // Clin. Exp. Allergy. - 2009. – V. 39. - P. 1467-1476.

69. Bock S.A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods / S.A. Bock, A.

Muñoz-Furlong, H.A. Sampson // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2001. – V. 107 (1). – P. 191-193.

70. Bonadonna P. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels / P. Bonadonna, O. Perbellini, G. Passalacqua // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2009. – V. 123 (3). – P. 680-686.

71. Bonadonna P. Mastocytosis and insect venom allergy / P. Bonadonna, R. Zanotti, U. Müller // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V. 10 (4). – P. 347-353.

72. Borer-Reinhold M. 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 / M. Borer-Reinhold, G. Haeberli, M. Bitzenhofer [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* - 2011. – V. 41 (12). – P. 1777-1783.

73. Boumiza R. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives / R. Boumiza, A-L. Debard, G. Monneret // *Clinical and Molecular Allergy.* – 2005. – V.3. – P. 9.

74. Boyce J.A. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report / J.A. Boyce, A. Assa'ad, A.W. Burks [et al.] // *Nutr. Res.* - 2011. – V. 31 (1). – P. 61-75.

75. Brown A.F. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year / A.F. Brown, D. McKinnon, K. Chu // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2001. – V. 108 (5). – P. 861-866.

76. Brown S.G. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? / S.G. Brown, K.E. Blackman, R.J. Heddle // *Emerg. Med. Australas.* - 2004. – V. 16 (2). – P. 120-124.

77. Brown S.G.A. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis / S.G.A. Brown, S.F. Stone // *Clin. Exp. Allergy.* - 2011. – V. 41. – P. 1660-1662.

78. Camargo C.A.Jr. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D / C.A.Jr. Camargo, S. Clark, M.S. Kaplan [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2007. – V. 120. – P. 131-136.

79. Caton E.J. Management of anaphylaxis in the ED: a clinical audit / E.J. Caton,

M. Flynn // Int. Emerg. Nurs. - 2013. – V. 21 (1). – P. 64-70.

80. Caughey G.H. Tryptase genetics and anaphylaxis / G.H. Caughey // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2006. – V. 117 (6). – P. 1411-1414.

81. Charpin D. Prevalence of allergy to Hymenoptera sting in different samples of the general population / D. Charpin, J. Birnbaum, A. Lanteaume [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 1992. – V. 90. – P. 331-334.

82. Chirumbolo S. Differential response of human basophil activation markers: a multiparameter flow cytometry approach / S. Chirumbolo, A. Vella, R. Ortolani [et al.] // Clin and Molec. Allergy. – 2008. – V. 6. – P. 12.

83. Cianferoni A. Food-induced anaphylaxis / A. Cianferoni, A. Muraro // Immunol. Allergy. Clin. North. Am. - 2012. – V. 32 (1). – P. 165-195.

84. Clark S. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies / S. Clark, A.A. Long, T.J. Gaeta, C.A.Jr. Camargo // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2005. – V. 116. – P. 643-649.

85. Clark S. Emergency treatment and prevention of insect-sting anaphylaxis / S. Clark, C.A.Jr. Camargo // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2006. – V. 6. – P. 279–283.

86. David B.K. Insect Sting Anaphylaxis / B.K. David, M.D. Golgen // Immunol Allergy. Clin. North. - 2007. – V. 27 (2). – P. 72 - 261.

87. Decker W.W. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project / W.W. Decker, R.L. Campbell, Manivannan [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2008. – V. 122. – P. 1161-1165.

88. Demain J.G. Increasing insect reactions in Alaska: is this related to climate change? / J.G. Demain, B.D. Gessner, J.B. McLaughlin [et al.] // Allergy. Asthma. Proc. – 2009. – V. 30. – P. 238-243.

89. Eberlein-König B. Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy / B. Eberlein-König, J. Rakoski, H. Behrendt, J. Ring // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2004. – V. 14. – P. 10-16.

90. Eberlein-König B. In vitro basophil activation using CD63 expression in pa-

tients with bee and wasp venom allergy / B. Eberlein-König, C. Schmidt-Leidescher, J. Rakoski [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 2006. – V. 16 (1). - P. 5-10.

91. Ebo D.G. Hymenoptera venom allergy: taking the sting out of difficult cases / D.G. Ebo, M.M. Hagendorens, C.H. Bridts [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2007. – V. P. – P. 357-360.

92. Ebo D.G. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. / D.G. Ebo, M.M. Hagendorens, A.J. Schuerwegh [et al.] // Clin. Cytom. - 2007. – V. 72. – P. 196-203.

93. Ebo D.G. Basophil activation test by flow cytometer: present and future applications in allergology. / D.G. Ebo, C.H. Bridts, M.M. Hagendorens [et al.] // Clin. Cytom. - 2008. – V. 74. – P. 201-210.

94. Egner W. The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (*Vespula*) and honey-bee (*Apis*) venoms in the same patient / W. Egner, C. Ward, D.L. Brown, P.W. Ewan // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – V. 28. – P. 26-34.

95. Erdmann S.M. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy / S.M. Erdmann, B.Sachs, R. Kwiecien [et al.] // Allergy. – 2004. – V. 59. – P. 1102-1109.

96. Estelle F. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment / F. Estelle, R. Simons // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2009. - V.124. - S.625-635.

97. Estelle F. Anaphylaxis / F. Estelle, R. Simons // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2010. - V. 125. - S. 161-181.

98. Fernandez J. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in a rural population in the mediterranean area / J. Fernandez, M. Blanca, J. Soriano [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 1999. – V. 29. – P. 1069-1074.

99. Fisher M.M. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia / M.M. Fisher, B.A. Baldo // Ann. Fr. Anesth. Reanim. - 1993. – V. 12 (2). – P. 97-104.

100. Foucard T. A study on severe food reactions in Sweden-is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? / T. Foucard, Yman I. Malmheden // Allergy. –



1999. – V. 54 (3). – P. 261.

101. Gaeta T.J. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004 / T.J. Gaeta, S. Clark, A.J. Pelletier [et al.] // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2007. – V. 98 (4). – P. 360-365.

102. García-Ortega P. Usefulness of the basophil activation test (BAT) in the diagnosis of life-threatening drug anaphylaxis / P. García-Ortega, A. Marín // *Allergy.* – 2010. – V. 65 (9). – P. 1204.

103. Gober L.M. Expression of activation markers on basophils in a controlled model of anaphylaxis / L.M. Gober, J.A. Eckman, P.M. Sterba [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2007. – V. 119 (5). – P. 1181-1188.

104. Golden D.B. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults / D.B. Golden, D.G. Marsh, L.R. Freidhoff [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1997. – V. 100. – P. 760-766.

105. Golden D.B. Insect sting allergy with negative venom skin test responses / D.B. Golden, A. Kagey-Sobotka, P.S. Norman [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2001. – V. 107 (5). – P. 897-901.

106. Golden D.B. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update / D.B. Golden, J. Moffitt, R.A. Nicklas // *J. of Allergy and Clinical Immunology.* – 2011. – V. 127 (4). – P. 852–854.e23.

107. Golden D.B. New directions in diagnostic evaluation of insect allergy. / D.B. Golden // *Curr Opin Allergy. Clin. Immunol.* – 2014. – V. 14(4). – P. 9–334.

108. Greenberger P.A. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases / P.A. Greenberger, B.D. Rotskoff, B. Lifschultz // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2007. – V. 98 (3). – P. 252.

109. Guenova E. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly / E. Guenova, T. Volz, M. Eichner [et al.] // *Allergy.* – 2010. – V. 65 (7). – P. 919-923.

110. Gupta R. Time trends in allergic disorders in the UK / R. Gupta, A. Sheikh, D.P. Strachan, H.R. Anderson // *Thorax.* – 2007. – V. 62 (1). – P. 91-96.

111. Haeberli G. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy:

relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy / G. Haeberli, M. Bronnimann, T. Hunziker, U. Muller // *Clin. Exp. Allergy*. – 2003. – V. 33. – P. 1216-1220.

112. Hamilton R.G. Diagnostic methods for insect sting allergy / R.G. Hamilton // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2004. – V. 4 (4). – P. 297-306.

113. Harboe T. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study / T. Harboe, A.B. Guttormsen, A. Irgens [et al.] // *Anesthesiology*. – 2005. – V. 102 (5). – P. 897-903.

114. Hausmann O. Insektengiftallergie – wichtiger Auslöser sind Wespen- und Bienengiftstiche / O. Hausmann, P. Jandus, G. Haeberli [et al.] // *Schweiz. Med. Forum*. – 2010. – V. 10. – P. 698-704.

115. Helbling A. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern / A. Helbling, T. Hurni, U.R. Mueller, W.J. Pichler // *Clin. Exp. Allergy*. – 2004. – V. 34. – P. 285-290.

116. Hemmer W. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy / W. Hemmer, M. Focke, D. Kolarich [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2001. – V. 108. – P. 1045-1052.

117. Hoffman D.R. Fatal reactions to hymenoptera stings / D.R. Hoffman // *Allergy. Asthma. Proc.* – 2003. – V. 24. – P. 123-127.

118. Incorvaia C. Hymenoptera stings in conscripts / C. Incorvaia, M. Mauro, E.A. Pastorello // *Allergy*. – 1997. – V. 52. – P. 680-681.

119. Incorvaia C. Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy / C. Incorvaia, G. Senna, M. Mauro [et al.] // *Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol.* – 2004. – V. 36 (10). – P. 372-374.

120. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks // *Epidemiology*. – 1998. – V. 9. – P. 141-146.

121. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylax-

is in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. anaphylaxis of drugs // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* - 2003. – V. 12 (3). – P. 195-202.

122. Iribarren C. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system / C. Iribarren, I.V. Tolstykh, M.K. Miller, M.D. Eisner // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* - 2010. – V. 104 (5). - P. 371.

123. Jappe U. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition / U. Jappe, M. Raulf-Heimsoth, M. Hoffmann [et al.] // *Allergy.* – 2006. – V. 61. – P. 1220-1229.

124. Johnson T. Management of stinging insect hypersensitivity: a 5-year retrospective medical record review / T. Johnson, J. Dietrich, L. Hagan // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* - 2006. – V. 97 (2). – P. 223-225.

125. Johansson B. Human fatalities caused by wasp and bee stings in Sweden / B. Johansson, A. Eriksson, L. Ornehult // *Int. J. Legal. Med.* - 1991. – V. 104 (2). – P. 99-103.

126. Karasuyama H. Role for basophils in systemic anaphylaxis / H. Karasuyama, Y. Tsujimura, K. Obata, K. Mukai // *J Anaphylaxis. Chem Immunol Allergy.* – 2010. – V. 95. – P. 85-97.

127. Kastner M. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature / M. Kastner, L. Harada, S. Wasserman // *Allergy.* – 2010. – V. 65. – P. 435-444.

128. Kemp S.F. Anaphylaxis: a review of 266 cases / S.F. Kemp, R.F. Lockey, B.L. Wolf, P. Lieberman // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – V. 155. – P. 1749-1754.

129. Kemp S.F. Anaphylaxis: A Review of Causes and Mechanisms / S.F. Kemp, R.F. Lockey // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2002. - V. 110 (2). - P. 341-348.

130. Korosec P. Predicting side-effects in venom immunotherapy by basophil activation: basophil sensitivity vs maximal response / P. Korosec, M. Kosnik // *Allergy.* – 2007. – V. 62. – P. 81.

131. Korosec P. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results / P. Korosec, R. Erzen, M. Silar [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2009. – V. 39 (11). – P. 1730-1737.

132. Kosnik M. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy / M. Kosnik, M. Silar, N. Bajrovic [et al.] // Allergy. – 2005. – V. 60 (11). – P. 1401-1406.

133. Kosnik M. Importance of basophil activation testing in insect venom allergy / M. Kosnik, P. Korosec // Allergy. Asthma. Clin. Immunol. - 2009. – V. 5 (1). – P. 11. doi: 10.1186/1710-1492-5-11.

134. Kucera P. Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy / P. Kucera, M. Cvackova, K. Hulikova [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2010. – V. 20. – P. 110-116.

135. Kucharewicz I. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age / I. Kucharewicz, A. Bodzenta-Lukaszyk, W. Szymanski [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 2007. – V. 17 (2). – P. 65-69.

136. Kumar A. Why do people die of anaphylaxis? A clinical review / A. Kumar, S. Teuber, M. Gershwin // Clin. Dev. Immunol. – 2005. – V. 12. – P. 281-287.

137. Krishna M.T British Society for Allergy and Clinical Immunology Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines / M.T. Krishna, P.W. Ewan, L. Diwakar [et al.] // Clin Exp Allergy. 2011. – V. 41 (9). – P. 1201-1220.

138. Leone R. Drug-induced anaphylaxis: case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database / R. Leone, A. Conforti, M. Venegoni [et al.] // Drug Saf. - 2005. – V. 8 (6). – P. 547-556.

139. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group / P. Lieberman, C.A.Jr. Camargo, K. Bohlke [et al.] // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. – 2006. – V. 97 (5). – P. 596-602.

140. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis / P. Lieberman // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2008. – V. 8 (4). – P. 316-320.

141. Lieberman P. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update / P. Lieberman, R. Nicklas, J. Oppenheimer [et al.] // *Ibid.* – 2010. – V. 126. – P. 477-480.
142. Liew W.K. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia / W.K. Liew, E. Williamson, M.L. Tang // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2009. – V. 123 (2). – P. 434.
143. Lin R.Y. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006 / R.Y. Lin, A.S. Anderson, S.N. Shah, F. Nurruzzaman // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2008. – V. 101. – P. 387-393.
144. Lin R.Y. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study / R.Y. Lin, L.B. Schwartz, A. Curry [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* - 2000. – V. 106 (1 Pt 1). – P. 65-71.
145. Lockey R.F. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data / R.F. Lockey, P.C. Turkeltaub, I.A. Baird-Warren [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1988. – V. 82. – P. 370-381.
146. Lockey R.F. The Hymenoptera venom study. II: Skin test results and safety of venom skin testing / R.F. Lockey, P.C. Turkeltaub, C.A. Olive [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* - 1989. – V. 84 (6 Pt 1). – P. 967-974.
147. Ludolph-Hauser D. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings / D. Ludolph-Hauser, F. Rueff, C. Fries [et al.] // *Lancet.* – 2001. – V. 357. – P. 361-362.
148. Masoli M. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley // *Allergy.* – 2004. – V. 59 (5). – P. 469-478.
149. McGain F. Wasp sting mortality in Australia / F. McGain, J. Harrison, K.D. Winkel // *M.J.A.* – 2000. – V. 173. – P. 198-200.
150. Mertes P.M. GERAP (Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002)) / P.M. Mertes, M.C. Laxenaire // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* - 2004. – V. 23 (12). – P. 1133-1143.
151. Mikkelsen S. Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional

measure for specific immunotherapy / S. Mikkelsen, B.M. Bibby, M.K. Dolberg [et al.] // Clin. Mol. Allergy. – 2010. – V. 8. – P. 2.

152. Moffitt J.E. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update / J.E. Moffitt, D.B. Golden, R.E. Reisman [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – V. 114. – P. 869-886.

153. Moneret-Vautrin D.A. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network / D.A. Moneret-Vautrin, G. Kanny, M. Morisset [et al.] // Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – V. 36 (2). – P. 46.

154. Moneret-Vautrin D.A. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review / D.A. Moneret-Vautrin, M. Morisset, J. Flabbee [et al.] // Allergy. – 2005. – V. 60 (4). – P. 443-451.

155. Moneret-Vautrin D. Allergic risk and role of the Allergy Vigilance Network [Article in French] / D. Moneret-Vautrin // Bull. Acad. Natl. Med. - 2007. – V. 191 (4-5). – P. 807-814.

156. Moneret-Vautrin D.A. Anaphylaxis to general anesthetics / D.A. Moneret-Vautrin, P.M. Mertes // Chem. Immunol. Allergy. - 2010. – V. 95. – P. 180-189.

157. Moro Moro M. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general hospital emergency department / M. Moro Moro, M.A. Tejedor Alonso, J. Esteban Hernández [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin Immunol. – 2011. – V. 21 (2). – P. 142-149.

158. Mueller H.L. Diagnosis and treatment of insect sensitivity / H.L. Mueller // J. Asthma. Res. – 1966. – V. 3. – P. 331-333.

159. Mulla Z.D. Perspectives on anaphylaxis epidemiology in the United States with new data and analyses / Z.D. Mulla, R.Y. Lin, M.R. Simon // Curr. Allergy. Asthma. Rep. – 2011. – V. 11. – P. 37-44.

160. Muller U.R. Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment / U.R. Muller. – Fischer G. Stuttgart. New York, 1990. – P. 183.

161. Müller U.R. Cardiovascular disease and anaphylaxis / U.R. Muller // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2007. – V. 7. – P. 337-341.

162. Müller U. R. Recombinant Hymenoptera venom allergens / U. R. Müller //

Allergy. – 2002. – V. 57. – P. 570-576.

163. Müller U.R. The problem of anaphylaxis and mastocytosis / U.R. Müller, G. Haeberli // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* - 2009. – V. 9 (1). – P. 64-70.

164. Münstedt K. Allergy to bee venom in beekeepers in Germany / K. Münstedt, M. Hellner, D. Winter, R.von Georgi // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2008. – V. 18. – P. 100-105.

165. Rudders S.A. Multiple epinephrine doses for stinging insect hypersensitivity reactions treated in the emergency department / S.A. Rudders [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2010. - V. 105 (1). - P.85-93.

166. Neugut A.I. Anaphylaxis in the United States An Investigation Into Its Epidemiology / A.I. Neugut, A.T. Ghatak, R.L. Miller // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – V. 161. – P. 15-21.

167. Norred C.L. Anesthetic-induced anaphylaxis / C.L. Norred // *AANA J.* - 2012. – V. 80 (2). – P. 129-140.

168. Panesar S.S. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: protocol for a systematic review / S.S.Panesar, B.I. Nwaru, L. Hickstein [et al.] // *Clin. Trans, Allergy.* - 2013. - V. 3(1). - P.9.

169. Pesek R.D. Management of insect sting hypersensitivity: an update / R.D. Pesek, R.F. Lockey // *Allergy. Asthma. Immunol. Res.* - 2013. – V. 5 (3). – P. 129-137.

170. Peternelj A. Basophil activation test (BAT) in «in vitro» diagnosis of hymenoptera venom hypersensitivity / A. Peternelj, M. Šilar, R. Eržen [et al.] // *Zdravn Vest.* - 2008. – V. 77. – P. 183-187.

171. Peternelj A. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy / A. Peternelj, M. Silar, R. Erzen [et al.] // *Int Arch. Allergy. Immunol.* – 2008. – V. 146. – P. 248-254.

172. Peternelj A. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization / A. Peternelj, M. Silar, N. Bajrovic [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2009. – V. 121 (9-10). – P. 344.

173. Poulos L.M. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005 / L.M. Poulos, A.M. Waters, P.K.

Correll [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2007. – V. 120 (4). – P. 878.

174. Potier A. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase / A. Potier, C. Lavigne, D. Chappard // Clin. Exp. Allergy. - 2009. - V. 39 (5). – P. 717-725.

175. Prado M. Mortality due to Hymenoptera stings in Costa Rica, 1985-2006 / M. Prado, D. Quirós, B. Lomonte // Rev. Panam. Salud. Publica. – 2009. – V. 25 (5). – P. 389-9.

176. Przybilla B. Insect stings: clinical features and management / B. Przybilla, F. Rueff // Dtsch Arztebl Int . – 2012. – V. 109(13). – P. 48-238.

177. Pumphrey R.S.H. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England / R.S.H. Pumphrey, S.J. Stanworth // Clinical and Experimental Allergy. – 1996. – V. 26. – P. 1364-1370.

178. Pumphrey R.S. Lessons for management of anaphylaxis from study of fatal reactions / R.S. Pumphrey // Clinical and Experimental Allergy. - 2000. - V. 30. - P. 1144-1150.

179. Pumphrey R.S. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions / R.S. Pumphrey, I.S. Roberts // J. Clin. Pathol. - 2000. – V. 53 (4). – P. 273-276.

180. Ring J. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes / J. Ring, K. Messmer // Lancet. – 1977. – V. 26. – P. 466-469.

181. Ring J. History and classification of anaphylaxis / J. Ring, K. Brockow, H. Behrendt // Novartis. Found. Symp. – 2004. – V. 257. – P. 6-16.

182. Rudders SA. Repeat Epinephrine Treatments for Stinging Insect Hypersensitivity Reactions Presenting to the Emergency Department / SA. Rudders, A. Banerji, DP. Katzman // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2010. –V.105(1). –P.85-93.

183. Ruëff F. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase: a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity / F. Ruëff, B. Przybilla, M.B. Biló [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2009. – V. 124. – P. 1047-1054.

184. Ruëff F. Standards and pitfalls of in-vitro diagnostics of Hymenoptera ven-



om allergy / F. Ruëff, U. Jappe, B. Przybilla // *Hautarzt*. - 2010. – V. 61 (11). – P. 938-945.

185. Sainte-Laudy J. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release / J. Sainte-Laudy, A. Sabbah, M. Drouet [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2000. – V. 30. – P. 1166-1171.

186. Sala-Cunill A. Usefulness and Limitations of Sequential Serum Tryptase for the Diagnosis of Anaphylaxis in 102 Patients / A. Sala-Cunill, V. Cardona, M. Labrador-Horrillo // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* – 2013. – V. 160. – P. 192-199.

187. Sampson H.A. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report / H.A. Sampson, A. Munoz-Furlong, S.A. Bock [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2005. – V. 115. – P. 584-591.

188. Sampson H.A. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food allergy and Anaphylaxis Network symposium / H.A. Sampson, A. Munoz-Furlong, R.L. Campbell [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2006. – V. 117. – P. 391-397.

189. Sanz M.L. In vitro Tests: Basophil Activation Tests / M.L. Sanz, P.M. Gamboa, A.L. De Weck // *Drug Hypersensitivity* / W.J. Pichler (ed). - Basel, Karger, 2007. – P. 391-402.

190. Scherer K. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in vitro tests / K. Scherer, A.J. Bircher, A.F.M. Heijnen // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – V. 9. – P. 343-350.

191. Schwartz L.B. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis / L.B. Schwartz // *Allergy. Clin. North. Am.* - 2006. – V. 26 (3). – P. 451-463.

192. Sasvary T. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987 / T. Sasvary, U. Müller // *Schweiz Med Wochenschr.* - 1994. – V. 124 (43). - P.1887-1894.

193. Sheikh A. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England / A. Sheikh, J. Hippisley-Cox, J. Newton [et al.]

// J. R. Soc. Med. – 2008. – V. 101 (3). – P. 139.

194. Shen Y. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006 / Y. Shen, L. Li, J. Grant [et al.] // Forensic. Sci. Int. – 2009. – V. 186 (1-3). – P. 1.

195. Simons F.E. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches / F.E. Simons, A.J. Frew, I.J. Ansotegui [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2007. – V. 120 (1 Suppl). – S. 2-24.

196. Simon M.R. A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida / M.R. Simon, Z.D. Mulla // Allergy. – 2008. – V. 63 (8). – P. 1077-1083.

197. Simons F.E. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment / F.E. Simons // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2009. – V. 124. – P. 625-636.

198. Simons E. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary / E. Simons, L. Arduoso, B. Bilo [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – V. 127. – P. 587-593.

199. Sole D. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA) / D. Sole, J.C. Ivancevich, M.S. Borges [et al.] // Clinics. (Sao Paulo). - 2011. – V. 66 (6). – P. 943-947.

200. Stevens W. Basophil activation test using flowcytometry in hymenoptera venom allergy / W. Stevens, M. Drouet, M. Lauret [et al.] // Allerg. Immunol. (Paris). – 1999. – V. 31. – P. 11-14.

201. Stone K.D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils / K.D. Stone, C. Prussin, D. Metcalfe // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010. – V. 125. – P. 73-79.

202. Stumpf J.L. Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies / J.L. Stumpf, N. Shehab, A.C. Patel // Ann. Pharmacother. – 2006. – V. 40. - P. 699-703.

203. Sturm G.J. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study / G.J. Sturm, E. Bohm, M. Trummer [et al.] // Allergy. – 2004. – V. 59. – P. 1110-1117.

204. Sturm G.J. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in

Hymenoptera venom allergy / G.J. Sturm, A. Heinemann, C. Schuster [et al.] // *Allergy*. - 2007. - V. 62 (8). - P. 884-889.

205. Sturm G.J. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors / G.J. Sturm, B. Kranzelbinder, E.M. Sturm [et al.] // *Allergy*. - 2009. - V. 64 (9). - P. 1319-1326.

206. Sturm G.J. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy / G.J. Sturm, C. Jin, B. Kranzelbinder [et al.] // *PLoS. One*. - 2011. - V. 6 (6). - P.

207. Stone S.F. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: identification of potential mediators of acute allergic reactions / S.F. Stone, C. Cotterell, G.K. Isbister [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2009. - V. 124. - P. 786-792.

208. Techapornroong M. Anaphylaxis: a ten years inpatient retrospective study / M. Techapornroong, K. Akrawinthawong, W. Cheungpasitporn [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* - 2010. - V. 28 (4). - P. 262-269

209. Thong B.Y. Epidemiology and risk factors for drug allergy / B.Y. Thong, T.C. Tan // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2011. - V. 71 (5). - P. 684-700.

210. Tracy J.M. Insect anaphylaxis: addressing clinical challenges / J.M Tracy, E.J. Lewis, J.G.Demain // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* - 2011. - V. 11 (4). - P. 332-336.

211. Tracy J.M. Insect anaphylaxis: where are we? The stinging facts 2012 / J.M. Tracy, F.S. Khan, J.G. Demain // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* - 2012. - V. 12 (4). - P. 400-405.

212. Treudler R. Severe immediate type hypersensitivity reactions in 105 German adults: when to diagnose anaphylaxis / R. Treudler, Y. Kozovska, J.C. Simon // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* - 2008. - V. 18. - P. 52-58.

213. van der Klauw M.M. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature / M.M. van der Klauw, J.H.P. Wilson, B.H.Ch. Stricker // *Clin. Exp. Allergy*. - 1996. - V. 26. - P. 1355-1363.

214. van der Linden P.W. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict

the occurrence and the severity of anaphylaxis / P.W. van der Linden, C.E. Hack, A. Struyvenberg, J.K. van der Zwan // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1994. – V. 94 (2 Pt. 1). – P. 151-159.

215. Webb L.M. Anaphylaxis: a review of 601 cases / L.M. Webb, P. Lieberman // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2006. – V. 97 (1). – P. 39-43.

216. Whiteside M. Anaphylactic shock: no time to think / M. Whiteside, A. Fletcher // *J.R. Coll. Physicians. Edinb.* - 2010. – V. 40 (2). – P. 145-147.

217. Worm M. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe / M. Worm, G. Edenharter, F. Ruëff [et al.] // *Allergy.* – 2012. – V. 67. – P. 691-698.

218. Yang M.S. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea / M.S. Yang, S.H. Lee, T.W. Kim [et al.] // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2008. – V. 100 (1). – P. 31-36.

219. Yavuz S.T. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy / S.T. Yavuz, C. Sackesen, U.M. Sahiner [et al.] // *Allergy.* - 2013. – V. 68 (3). – P. 386-391.

220. Yilmaz R. Postmortem findings after anaphylactic reactions to drugs in Turkey / R. Yilmaz, O. Yuksekbaz, Z. Erkol [et al.] // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 2009. - V. 30 (4). – P. 346-349.

221. Yocum M. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study / M. Yocum, J. Butterfield, J. Klein [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 1999. - V. 104 (2). - Pt. 1. - P.452-456.

222. Yocum M.W. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey / M.W. Yocum, D.A. Khan // *Mayo. Clin. Proc.* – 1994. – V. 69. – P. 16-23.

223. Younker J. Recognition and treatment of anaphylaxis / J. Younker, J. Soar // *Nurs. Crit. Care.* – 2010. – V. 15 (2). – P. 94-98.

224. Zidarn M. Anaphylaxis after Hymenoptera sting without detectable specific IgE / M. Zidarn, M. Kosnik, I. Drinovec // *Acta. Dermatovenerol. Alp. Panonica. Adriat.* – 2007. – V. 16. – P. 31-33.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Анкета для пациентов с перенесенной системной аллергической реакцией на ужаление

1. Фамилия.....Имя.....

Отчество.....

2. Дата рождения число..... месяц..... год .....

3. Домашний адрес..... контактный телефон.....

4. Профессия.....

5. Можете ли Вы назвать вид насекомого, вызвавшего реакцию.

пчела ☐ оса ☐ шершень ☐ шмель ☐  
неизвестно ☐

6. Когда Вы были ужалены перепончатокрылым насекомым?

число..... месяц..... год .....

7. Где это произошло?

дома ☐ на природе ☐ в общественном месте ☐ даче ☐  
другое ☐

8. Место ужаления.

голова ☐ туловище ☐ лицо ☐ нога ☐ рука ☐  
шея ☐ другое ☐

9. Единичное или множественное (подчеркнуть).

Если множественное, указать число.....

10. Через какое время началась реакция?

минуты..... часы.....

11. Жалобы после ужаления (подчеркнуть).

- отек и покраснение места ужаления
- зуд по всему телу
- отек шеи

- сыпь по всему телу
- отек лица
- отеки верхних конечностей
- отек языка, горла
- отеки нижних конечностей
- одышка
- ком в горле
- осиплость голоса
- слабость
- потемнение в глазах
- сердцебиение
- головокружение
- рвота
- диарея
- чувство тревоги
- непроизвольное мочеиспускание
- судороги
- дефекация
- аритмия
- боли в животе
- потеря сознания
- чувство жара
- другое (написать)

12. Кем оказана первая помощь?

родные ☐ скорая помощь ☐ другое ☐

13. Было ли зафиксировано снижение артериального давления?

да ☐ нет ☐

14. Если да, то, до каких цифр.....

15. Имеете ли Вы с собой набор для неотложной помощи?

да ☐ нет ☐

16. Что он в себя включает?

адреналин ☐ супрастин (тавегил) ☐ преднизолон ☐

17. Что из аптечки Вы использовали?

супрастин (тавегил) ☐ преднизолон ☐ адреналин ☐

18. Ранее Вы были ужалены перепончатокрылыми насекомыми?

да ☐ нет ☐

19. Если да то, каким насекомым:

пчела ☐ оса ☐ шершень ☐ шмель ☐ неизвестно ☐

20. Пожалуйста, опишите все предыдущие реакции.

| № | Дата | вид насекомого | симптомы | госпитализация |
|---|------|----------------|----------|----------------|
|   |      |                |          |                |
|   |      |                |          |                |
|   |      |                |          |                |
|   |      |                |          |                |
|   |      |                |          |                |
|   |      |                |          |                |

21. Кто-либо из ближайших родственников страдает аллергией на ужаление насекомых?

да ☐ нет ☐

22. Страдаете ли Вы аллергией на:

пищевые продукты.....

лекарственные препараты.....

продукты пчеловодства.....

другое.....

23. Состоите ли Вы на учете у аллерголога?

да ☐ нет ☐

24. Если да, то, с каким диагнозом?.....

25. Имеются ли у Вас хронические заболевания.....

26. Вы принимаете постоянно какие-либо препараты? (написать).....

## Приложение 2

Диагностический алгоритм для проведения специфической аллергодиагностики при ужалении пчелой





### Приложение 3

Диагностический алгоритм для проведения специфической аллергодиагностики при ужалении осой

