

ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ: новые подходы к диагностике.

Часть 1. Аллергия к жалящим насекомым.

Ужаления насекомых, как правило, являются неожиданными, а возникшие аллергические реакции на их укусы могут носить катастрофический характер.

Инсектная аллергия получила свое название от слова «Insecta», что значит «насекомые», которые относятся к классу членистоногих. Инсектная фауна Земли насчитывает более 1,5 миллиона видов насекомых. Они существуют на планете более 300 миллионов лет. Доказано, что насекомые являются источниками аллергенов, способствующих формированию сенсибилизации у человека. Инсектная аллергия является классическим проявлением IgE-зависимых состояний гиперчувствительности, вызванных перекрестным связыванием IgE-антител к перепончатокрылым жалящим насекомым на поверхности тучных клеток и базофилов сенсибилизированных субъектов, приводящее к развитию анафилактических состояний, нередко заканчивающихся смертельным исходом. Несмотря на то, что инсектная аллергия является наиболее частой причиной анафилактических реакций, истинная распространенность этих фатальных исходов базируется на оценке аллерген-специфических IgE антител к жалящими насекомым в посмертных образцах сывороток людей, умерших от анафилактического шока в период с мая по ноябрь. В зависимости от климатических условий региона проживания 56,6–94,5% лиц взрослого населения хотя бы однократно подвергались ужалению жалящими насекомыми (пчелой, осой, шершнем и др). Распространенность инсектной аллергии к перепончатокрылым в России составляет 0,4–8%. В США выраженные местные реакции на укусы жалящих насекомых встречаются в 2,4–26,4% общей популяции населения. Системные реакции выявлены у 0,5–3,3% обследованных жителей США. Среди взрослого населения Европы сенсибилизацию к жалящим насекомым выявляют в 9,2–28,7% случаев, а превалирование системных реакций колеблется от 0,3 до 7,5%. Смертность от анафилактических реакций на яд жалящих насекомых составляет 0,03-0,48 % случая на миллион населения ежегодно.

Таксономические аспекты можно рассматривать в соотношении с классификацией Chineri. Насекомые, которые инъецируют яд во время укуса и вследствие этого вызывают сенсибилизацию к протеинам, содержащимся в яде, все принадлежат к отряду перепончатокрылых (Hymenoptera), практически исключительно к семействам пчелиных (Apidae), ос (Vespidae), подотряда жалящих (Aculeata).

Подавляющее большинство аллергических реакций возникают после укуса перепончатокрылыми (пчелы, осы, шершни).

Вещества, содержащиеся в яде перепончатокрылых представлены в таблице №1. Количество яда, инъецируемое во время укуса варьирует. Пчелы обычно выделяют 50-140 мкг протеина за укус, а осы значительно меньше – 2-17 мкг.

*Таблица №1
Вещества, содержащиеся в яде перепончатокрылых.
Расположены в порядке убывания количества в яде.*

Пчела	Оса	Шершень	Рыжий муравей
фосфолипаза A2	фосфолипаза	фосфолипаза	гиалуронидаза
мелитин	гистамин	гиалуронидаза	фосфолипаза
апамин	кинин	ацетилхолин	гистамин
гиалуронидаза	гиалуронидаза	серотонин	алкалоиды пиридина
гистамин	серотонин	кинин	пептоны
МСД-пептид, дегранулирующий тучные клетки	антиген 5	антиген 5	некротизирующий токсин (соленамин)
кислая фосфолипаза			

Существует перекрестная реактивность между ядами различных перепончатокрылых, что возможно связано близким таксономическим родством семейств жалящих насекомых, например, между осами (*Vespula*), длинными осами (*Dolichovespula*) и шершнями (*Vespa*). В меньшей степени перекрестная реактивность присутствует между бумажными осами (*Vespinae*) и полистами (*Polistinae*), пчелами (*Apidae*) и шмелями (*Bombinae*). Несмотря на то, что существует незначительная перекрестная реактивность между ядами ос и пчел, благодаря почти 50% идентичности между гиалуронидазой этих 2-х семейств, при каждом тестировании ядами и проведении аллергодиагностических тестов *in vitro* (определение специфического IgE) двойная позитивность к обоим ядам наблюдается у более чем 50% пациентов, тестируемых год спустя после системной реакции.

Яд перепончатокрылых может вызывать аллергическое и токсическое действие. Аллергические реакции связаны с высокой иммуногенностью компонентов яда. Реакции опосредованы иммуноглобулином класса E.

Об этом свидетельствует:

- немедленный характер развития клинических проявлений.
- наличие в сыворотке крови больных специфических IgE-антител к яду насекомого.
- возможен пассивный перенос по Праустницу – Кюстнеру.
- специфическая реакция высвобождения гистамина из базофилов крови больных.

Токсические реакции опосредованы гемолитическим, геморрагическим, нейротоксическим и гистаминоподобным действиями. Фармакологическая и биохимическая активность ядов перепончатокрылых различна, чем выше молекулярная масса, тем выше антигенность яда. В целом яд насекомого представляет сложную смесь антигенов. Основными аллергенами яда пчел являются фосфолипаза A2, гиалуронидаза, мелитин и кислая фосфатаза. Фосфолипаза A2 - фермент с молекулярной массой 19000 дальтон составляет до 12% массы сухого яда. Фосфолипаза A2 и гиалуронидаза обладают выраженными антигенными свойствами. Мелитин - пептид с молекулярной массой 2840 дальтон, составляет 50% массы сухого яда. Мелитин вызывает цитотоксическое и гемолитическое действие. Яд ос различных видов сходен, наиболее выраженными

аллергенными свойствами обладают фосфолипаза и антиген 5. Пептиды яда осиных содержат кинины, но не содержат гистамин. Системный токсический эффект обусловлен повышением проницаемости, сокращением гладких мышц, падением артериального давления.

Аллергенами яда муравьев являются ферменты фосфолипаза и гиалуронидаза. Механизм развития аллергических реакций проходит с участием IgE-антител.

Диагностика инсектной аллергии базируется на клинических данных (аллергологический анамнез, объективный осмотр), определения специфических IgE-антител in vivo (кожные и провокационные тесты) и in vitro (лабораторные методы). Клинические проявления гиперчувствительности к ужалениям перепончатокрылыми бывают местными и системными. Выделяют большие, или выраженные, местные реакции (LLRs). Для них характерны отек и покраснение в месте ужаления более 10 см в диаметре, зуд кожи. Описанные симптомы сохраняются более 24 часов, в отдельных случаях до 12 дней, могут сопровождаться отеком лимфоузлов, лимфангоитом, лихорадкой. Нарастание отека при ужалении в полость рта может привести к системным реакциям. В проспективных клинических исследованиях риск развития системных аллергических реакций после LLR составляет 5–10%, после реакций средней тяжести –15–30%, а после тяжелых аллергических реакций – 50–75%.

Системные реакции (SRs) имеют более сложную классификацию. Наиболее применима классификация системных реакций, предложенная Мюллером в модификации Ринга и Мессмера (таблица №2).

Таблица №2

Классификация системных реакций по Ring и Messmer (1977)

Класс	Кожные проявления	Желудочно-кишечные проявления	Респираторные проявления	Сердечно-сосудистые проявления
1	Зуд, экссудация, крапивница, отек подкожножировой клетчатки (ПЖК)	-	-	-
2	Зуд, экссудация, крапивница, отек подкожножировой клетчатки	Тошнота, кишечные спазмы, колики	Риноррея, охриплость голоса, диспноэ	Тахикардия, гипотония, аритмия
3	Зуд, экссудация, крапивница, отек подкожножировой клетчатки	Рвота, непроизвольная дефекация, диарея	Отек гортани, бронхоспазм, цианоз	Шок
4	Зуд, экссудация, крапивница, отек подкожножировой клетчатки	Рвота, непроизвольная дефекация, диарея	Остановка дыхания	Остановка сердца

Помимо клинических проявлений, в ходе диагностического поиска необходимо уделять особое внимание анамнестическим данным.

При сборе аллергологического анамнеза необходимо выяснить, подвергался ли ранее больной укусам насекомых, по возможности определить вид насекомого, оценить степень выраженности реакций, длительность клинических проявлений, эффективность медикаментозных мероприятий.

Выявлены определенные факторы риска, способствующие нарастанию тяжести течения гиперэргических реакций на яд перепончатокрылых. Основными факторами риска являются: повышенный уровень сывороточной триптазы, мастоцитоз. Наиболее часто инсектная аллергия

сочетается с мастоцитозом, так 20-39% пациентов с мастоцитозом страдают от аллергии к жалящим насекомым. Применение бета-блокаторов и ингибиторов АПФ также влияют на течение аллергического процесса. Бета-блокаторы не увеличивают риск системных аллергических реакций, но могут утяжелить проявления системных аллергических реакций, в том числе при проведении АСИТ.

Для диагностики аллергии имеет большое значение определение в крови концентрации IgE. Однако, диагностически значимым является определение специфических IgE к яду перепончатокрылых.

Основными методами исследований являются иммуноферментный (ИФА), иммунохемилюминисцентный (ИХЛА), иммунофлюоресцентный (ИФЛА) анализы.

В настоящее время большинство лабораторий используют одну из трех технологий. Однако наибольшее распространение получил иммуноферментный метод из-за его высокой специфичности и экономической доступности.

Специфические IgE против яда перепончатокрылых можно выявить только после окончания анаергического периода, продолжительность которого составляет 2-3 дня после ужаления или укуса. При системных поражениях IgE обнаруживают в 70-90%, при местных – в 52% случаев.

Аллергические реакции на ужаление, укус или контакт с метаболитами могут быть опосредованы также выработкой аллерген-специфических IgG (IgG1, IgG3), и, согласно классификации Gell и Coombs, отнесены к III (иммунокомплексному) типу реакций гиперчувствительности. В зависимости от преобладания в составе иммунного комплекса антигенов или антител выделяют две клинические формы болезни. При избытке антигенов происходит развитие местной реакции с инфильтрацией ткани нейтрофилами по типу феномена Артюса. На месте поражения спустя 8-12 часов выявляют гиперемию, волдырь, плотные инфильтраты, не исчезающие в течение 2-3 дней. При избытке антител спустя 3-10 дней после ужаления нескольких насекомых отмечают изменения по типу сывороточной болезни (кожную сыпь,

лихорадку, лимфаденопатию, артралгии, нефропатию). Аллерген-специфические антитела класса G часто обнаруживают не только у пациентов, имеющих анамнестические указания на ужаления насекомыми, но и у лиц, часто контактирующих с перепончатокрылыми (пчеловоды, работники инсектариив, зернохранилищ). Особенно высокие уровни IgG обнаруживают у пчеловодов. Аллерген-специфические IgG возрастают после ужаления, вне зависимости от наличия или отсутствия аллергической реакции на ужаление. Это возрастание, как и для специфического IgE, может быть полезно в идентификации причинно-значимого насекомого в случае двойной позитивности. АСИТ ядами перепончатокрылых повышает специфический IgG. Однако, не существует тесной корреляции между специфическим IgG или коэффициентом sIgE/sIgG после проведенной АСИТ аллергенами перепончатокрылых, которые бы подтверждались хорошо-переносимыми провокационными тестами.

Таким образом, широкая распространенность жалящих насекомых в окружающей среде, невозможность прогнозирования укусов и контактов с ними, требуют разработки мер специфической диагностики аллергии к насекомым. Бурное развитие новых методов лабораторной аллергодиагностики диктует необходимость создания единых диагностических алгоритмов.

Часть 2. Аллергия к нежалящим насекомым.

Помимо жалящих насекомых, существует большой отряд так называемых «нежалящих» насекомых, т. е. не имеющих жалящего аппарата. Их существует более одного миллиона видов. По численности и видовому разнообразию нежалящие насекомые превосходят жалящих представителей инсектной фауны.

Нежалящих насекомых можно разделить на следующие группы: кровососущие (комары, мошки, слепни, клопы, вши, блохи), кусающие (жуки, тараканы), некусающие (мотыль, моль, бабочки, саранча, кузнечики).

Аллергены нежалящих насекомых, входящие в состав современной номенклатуры аллергенов, представлены в таблице №3.

Таблица №3

Аллергены нежалящих насекомых.

Название отряда	Название источника аллергена	Количество аллергенов, название	Биохимическая природа аллергенов	Молекулярная масса аллергенов, кДа
Двухкрылые (Diptera)	Комар (Aedes aegypti)	2 (Aed 1; 2)	Апираза	22, 37, 68
Тараканы (Blattoptera)	Германский таракан (Blattella germanica)	5 (Bia g 1; 2; 4)	Протеаза, каллитин, глутатион, трансфераза, тропонин С	21, 36, 22, 27
	Американский таракан (Periplaneta Americana)	3 (Per a 1; 3; 7)	Тропомоизин, Cr I, CrII	37-78
Чешуекрылые (Lepidoptera)	Мотыль (Chironomus thummi)	13 (Chi t1-9)	Гемоглобин Компоненты I-X	16
	Chironomus Kliensismidge	1 (Cl k 10)	Пропомоизин	32, 5
	Моль (Traumetopoea pitoocampa)	1 (Tha p 1)	Прокалин	15
Полужесткокрылые (Hemiptera)	Triatomaprotracta	1 (Tria p 1)	Прокалин	20
Щетинохвостки (Thysanura)	Lepisma saccharina	1 (lep s 1)	Тропомоизин	36
Блохи (Siphonaptera)	Ctenocephides felis felis	3 (Cte f 1; 2; 3)	M 1 b	27, 25

Показано, что источником перекрестной аллергии у нежалящих насекомых может быть тропомиозин.

Кровососущие нежалящие насекомые могут быть источниками как аллергии, так и переносчиками инфекционных заболеваний. Комаров, москитов, слепней, мошку и мокрецов объединяют под названием «гнус». К кровососущим относят насекомых, обитающих в жилищах (клопа, блохи, вши). Слюна кровососущих насекомых содержит токсические, анестезирующие, противосвертывающие вещества. Аллергенной активностью обладают слюнные железы, ткани головы и груди. К наиболее распространенным представителям кровососущих насекомых относят комаров. В России наиболее распространены виды - *Aedes aegypti*, *Culex pipiens*, *Anopheles*. Распространенность на укусы комаров в России составляет от 5 до 20,5%.

Если укусы гнуса более характерны для северных регионов, то для южных регионов более характерны укусы клопов. Аллергические реакции чаще наблюдают при укусах триатомных клопов. В слюне клопов обнаруживают видоспецифичные антигены-IgE к белку их слюнных желез. Наиболее часто наблюдают аллергические реакции на укусы «целующего» клопа (*Triatoma protracta*), которые могут носить как местный характер, так и системный, вплоть до анафилаксии при повторных укусах.

Нежалящие насекомые, относимые к группе «кусающих» (жуки, тараканы), чаще вызывают ингаляционную аллергию. «Некусающие» виды (бабочки, ручейники, мотыль, моль, саранча) вызывают как контактную, так и ингаляционную аллергию.

Для России более актуальна аллергия к тараканам, поскольку последние часто входят в состав домашней пыли и вызывают приступы бронхиальной астмы и аллергического ринита. Из более чем 50 известных видов тараканов только 8 относят к синантропным (внутридомашним) насекомым. Аллергию вызывают обычно 3 вида тараканов - *Blattella germanica*, *Periplaneta Americana*, *Blatta orientalis*. Наибольшие количества антигенов выявлены как из цельного тела, так и из фракции хитинового покрова. Фекалии и яйца обладают меньшими аллергенными свойствами. Сенсибилизирующей активностью обладает и гемолимфа тараканов. Экскременты тараканов, помимо респираторных симптомов могут вызывать контактную аллергию (аллергический контактный дерматит и контактную крапивницу). Распространенность аллергии к тараканам в России составляет от 3,4% до 41 %.

Изучены аллергенные свойства и внедомашних представителей, в частности, поденок (*Ephemeroptera*) и ручей-

ников (*Hydropsychidae*). Личиночная стадия этих насекомых проходит в воде, в связи с чем аллергены обнаруживают в больших водоемах. Аллергены этих насекомых вызывают выраженные аллергические поражения респираторного тракта в летние месяцы, хотя в последние годы отмечено снижение заболеваемости, что связано с экологическим загрязнением озер.

У рабочих, занятых на шелкопрядильном производстве, обнаруживают сенсибилизацию к тутовому шелкопряду (*Bombyx mori*). Шелк как конечный продукт не обладает аллергенными свойствами, но контаминация некоторыми веществами, (в частности, в набивных шелковых одеялах с отработанными продуктами тутового шелкопряда и китайской дубовой павлиноглазки *Artheraea pernyi*) может привести к развитию бронхиальной астмы и аллергического ринита.

Самые неожиданные аллергические реакции могут вызывать хирономиды (моль, мотыль). Эти виды более распространены в местах, где есть открытые водоемы. Обычно эти насекомые служат кормом для рыб. Поэтому аллергии к хирономидам более подвержены работники гидроэлектростанций, рабочие, занятые разделкой рыбы, люди, купающиеся в открытых водоемах, а также любители аквариумов, использующие их в качестве сухого корма.

Жуки, сельскохозяйственные вредители, чаще вызывают ингаляционную аллергию у работников складов и зернохранилищ, а также у докеров, разгружающих суда с зараженными продуктами.

В основе патогенеза инсектной аллергии к нежалящим насекомым лежат как IgE-опосредованные реакции немедленного типа, так и аллергические реакции иммунокомплексного типа и гиперчувствительности замедленного типа. В целом аллергические реакции на нежалящих насекомых имеют сходство с аллергическими реакциями на яд перепончатокрылых. Соответственно, диагностические подходы в случае аллергии к нежалящим насекомым во многом аналогичны последним при аллергии к жалящим представителям инсектной фауны.

Трудность диагностики, профилактики и лечения инсектной аллергии обусловлена тем, что в настоящее время в России нет ни отечественных, ни зарубежных инсектных аллергенов для лечения и *in vivo* диагностики, представленных в Реестре в Министерстве Здравоохранения России. Таким образом, актуальность диагностики и лечения инсектной аллергии в нашей стране можно считать очевидной, что диктует необходимость в большей степени полагаться на лабораторные методы аллергодиагностики.

Лазаренко Л. Л.

*к.м.н., врач аллерголог-иммунолог высшей категории, ведущий научный сотрудник
НМЦ по молекулярной диагностике ГМУ им. И.П. Павлова,
член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии*