

*На правах рукописи*

**Сафина Лейсэн Фаритовна**

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

14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН КНИИЭМ).

**Научный руководитель:**

**Фассахов Рустэм Салахович** - доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ненашева Наталья Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования» Минздрава России, г. Москва.

**Гервазиева Валентина Борисовна** - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН, г. Москва.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНИЦ институт иммунологии» ФМБА)

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10 и на сайте: <http://www.gabrich.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Новикова Лидия Ивановна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

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

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., 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., 2002, 2005; Горячкина Л.А., 2009; Агафонова И.А., 2010]. 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 лекарственные препараты (67,8%) и укусы перепончатокрылыми насекомыми (27,8%). И если данные по лекарственной аллергии и анафилактическом шоке являются предметом активного изучения (Лопатин А.С., 1983; Верткин А.Л., 2007; Давыдов Ю.В., 2012; Whiteside M., 2011; Panesar S.S. et al., 2013), то исследования частоты встречаемости в России и этиологии реакций, вызванных укусами перепончатокрылыми, единичны. В значительном количестве случаев идентифицировать укусившее насекомое по данным анамнеза невозможно [Гущин И.С., 2003; Vilò V.M., 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 [Ебо D.G., 2008]. В ряде исследований этот тест показал высокую чувствительность и специфичность в выявлении сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых [Sainte-Laudy J., 2000; Ebo D.G., 2008; Peternelj A., 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 тяжелой анафилаксии у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом по инсектной аллергии. 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 [Borer-Reinhold M., 2011].

Всё вышеизложенное послужило основанием для поиска более чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики в выявлении сенсибилизации к ядам перепончатокрылых насекомых, а также определения маркеров прогнозирования риска развития анафилактического шока по данным клинических и лабораторных методов обследования пациента.

### **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 в связи с возможностью развития потенциально тяжелых жизнеугрожающих и летальных реакций. Однако следует отметить, что, к сожалению, Россия не участвовала ни в одном крупном эпидемиологическом 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 случаев (3,9%) лекарственного анафилактического шока [Лопатин А.С., 1983].

Однако до настоящего времени практически не было работ, посвященных изучению частоты встречаемости в России острых аллергических реакций, в том числе анафилактического шока, на укусы перепончатокрылыми насекомыми. В единичных исследованиях изучалась диагностическая значимость современных тестов *in vitro* (тест активации базофилов, определение уровня сывороточной триптазы) в выявлении сенсибилизации к ядам перепончатокрылых. 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 укусы.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости, этиологическую структуру и место анафилактического шока на укусы перепончатокрылыми насекомыми в структуре всех острых аллергических реакций в регионе города 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 сенси-

билизации 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 показателей и данных лабораторных исследований (тест активации базофилов и уровень 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 высокая 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 в сыворотке крови.

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

В результате проведенного исследования получены новые данные о частоте встречаемости, динамике и этиологической структуре системных аллергических реакций на укусы перепончатокрылыми насекомыми, свидетельствующие о высоком риске развития 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 повышении качества 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 данные теста активации базофилов).

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

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. На обследование приглашались пациенты с перенесенной острой аллергической реакцией на укусы перепончатокрылыми насекомыми, госпитализированные в аллергологическое отделение ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани за период с 2009 -2012 гг. 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 сенсибилизации к ядам насекомых и в прогнозировании риска развития анафилактического шока.

*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 острыми аллергическими реакциями.

*Определение уровня общего и специфических IgE.* Анализ проведен методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем «Общий IgE-ИФА» («Хема», Россия) и «Аллерго ИФА-специфические IgE» («Алкор Био», Россия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» («Термо Фишер Сайентифик», КНР). В работе использованы биотилированные аллергены: i1 – пчела медоносная, i3 – оса обыкновенная, i75 – шершень европейский («Алкор Био», Россия).

*Количественное определение активации базофилов.* Оценка уровня активации базофилов при воздействии аллергена *in vitro* проводилась с использованием диагностической тест-системы BASOTEST™ (Glicotope Biotechnology, Германия). 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.

*Проточная цитометрия.* Получение и представление данных. Анализ проводили на лазерном проточном цитометре Facs Calibur (Becton Dickinson, США), оснащенный синим (488нм) и красным (635 нм) лазерами. Гейтинг ба-

зофилов осуществляли по экспрессии мембранно - ассоциированного IgE.

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 (Маркова Т.П.,2006; Vašná L.,2011).

*Оценка уровня сывороточной триптазы.* Образцы крови для исследования получали после эпизодов острой системной аллергической реакции на ужаление перепончатокрылыми насекомыми у пациентов не менее чем через 2 недели (диапазон составил от 2 до 364 недель).

Определение клеточного фермента – триптазы в сыворотке крови проводили иммунофлуоресцентным методом с применением коммерческих реагентов («UniCAP 100», Phadia, Швеция).

*Статистический анализ данных.* Полученные данные были обработаны с использованием современных методов анализа (пакета программ SPSS v.13.0 и STATISTICA 7.0). Ввиду того, что выборка отличалась от нормального распределения, использовались непараметрические тесты Манна-Уитни, ранговая корреляция Спирмена. Для анализа качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$ . Определяли также чувствительность и специфичность методов диагностики. Чувствительность отражает долю истинно положительных результатов, специфичность отражает долю отсутствия ложноположительных результатов. С целью выявления предикторов возникновения анафилактического шока был выбран пошаговый алгоритм бинарной логистической регрессии. При значении  $p < 0,5$  (<50%) предполагалось, что анафилактический шок не наступит,  $p > 0,5$  (>50%) - предполагалась высокая степень развития анафилактического шока.

### **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 структуре заболеваемости взрослого населения крупного промышленного города. Реакции на укусы насекомых составляют большую 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.

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 укусы насекомых.

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

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточно объемная база исходных данных. Проанализированы данные 7865 медицинских карт госпитализированных пациентов. Проведено обследование 102 пациентов с системными аллергическими реакциями на укусы насекомых и 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 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, разработано одно учебное пособие.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 145 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 224 источника (59 отечественных и 165 зарубежных). Работа иллюстрирована 37 таблицами и 26 рисунками.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объекты и дизайн исследования.** Настоящее исследование утверждено локальным этическим комитетом ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. Проведено на базах аллергологического отделения ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани и специализированной консультативно-диагностической поликлиники аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ 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 триптазы в сыворотке крови 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 рисунке 1.

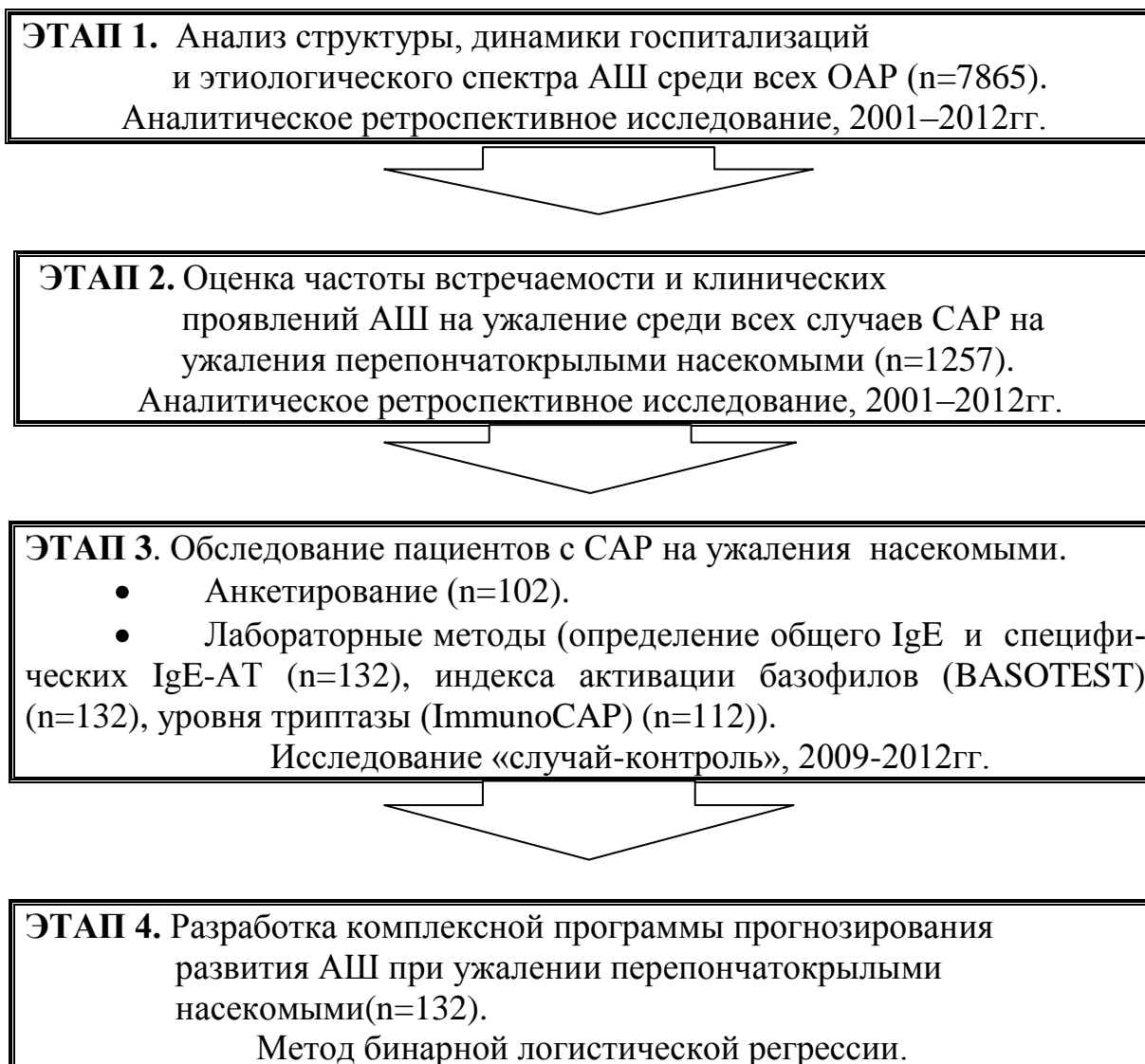


Рисунок 1. Этапы, методы и объем исследования.

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 острыми аллергическими реакциями (ОАР) в аллергологическом отделении ГАУЗ «ГКБ №7» за период с 2001-2012 гг. Были изучены возраст, пол пациентов, динамика госпитализаций с ОАР, этиологический спектр и клинические проявления ОАР, частота встречаемости анафилактического шока (АШ) среди всех ОАР; также был определен риск развития АШ среди ОАР.

На **втором этапе** исследования проведена оценка частоты встречаемости АШ среди системных аллергических реакций (САР) (классификация по Н.Л. Mueller) на укусы перепончатокрылыми насекомыми за период с 2001 по 2012гг. 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 укуса, видовую принадлежность ужалившего насекомого, аллергологический анамнез, анамнез по инсектной аллергии, время развития реакции от момента укуса, неотложные мероприятия до госпитализации.

На **третьем этапе** исследования пациенты с САР на укусы 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.

Основным объектом исследования явились 102 пациента (мужчин 53 (52%), женщин 49 (48%)) с САР на укусы перепончатокрылыми насекомыми. Средний возраст пациентов составил  $43,5 \pm 3,75$  лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (15 мужчин и 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.

В соответствии с задачами исследования были определены две группы пациентов: 1) перенесших АШ на укусы перепончатокрылыми насекомыми 2) перенесших САР I, II, III степени на укусы перепончатокрылыми насекомыми. 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;
3. Пациенты с САР I, II, III степени на ужаление осой, n=23;
4. Пациенты с диагнозом АШ на ужаление осой, n=21;
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.

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, выполнения теста активации базофилов (BASOTEST) и определения уровня триптазы в сыворотке крови.

На **четвертом этапе** исследования, на основании полученных клинико-анамнестических данных и результатов обработки материала с применением бинарной логистической регрессии, разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития АШ у пациентов с инсектной аллергией».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

Всего с ОАР госпитализировано 7865 пациентов, из них количество больных с АШ составило 7% от всех ОАР (рисунок 2).

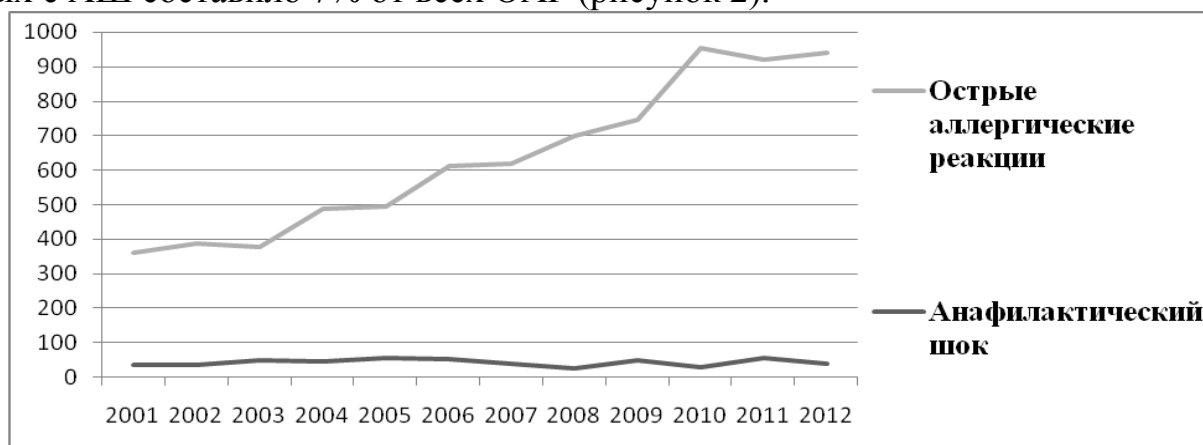


Рисунок 2. Динамика госпитализаций больных с острыми аллергическими реакциями, вызванными различными этиологическими факторами.

За исследуемый период с диагнозом АШ поступило 514 пациентов (для сравнения, за период 1992-2000 гг. – 152 пациента). Анализ этиологических факторов АШ показал, 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 (рисунок 3).

Всего за анализируемый период в аллергологическое отделение поступило 1257 пациентов с ОАР на укусы перепончатокрылыми насекомыми, из них 140 (11,1% в структуре ОАР) - с АШ (рисунок 4). У 70 пациентов (50%, ДИ: 41-58%) АШ был вызван ужалением осами, у 36 пациентов (25,7%, ДИ: 18-

33%) – пчелами, у 5 пациентов (3,5%, ДИ: 1-8%) – шершнями, у 4 пациентов – шмелями (2,8%, ДИ: 0.9 -7%); в 10 случаях (7,1%, ДИ: 3-13%) ужалившее насекомое не было определено, и в 15 случаях (10,7%, ДИ: 6-17%) наблюдались множественные ужаления (в 9 случаях – осами и в 6 – пчелами).



Рисунок 3. Риск развития АШ в зависимости от этиологических факторов.

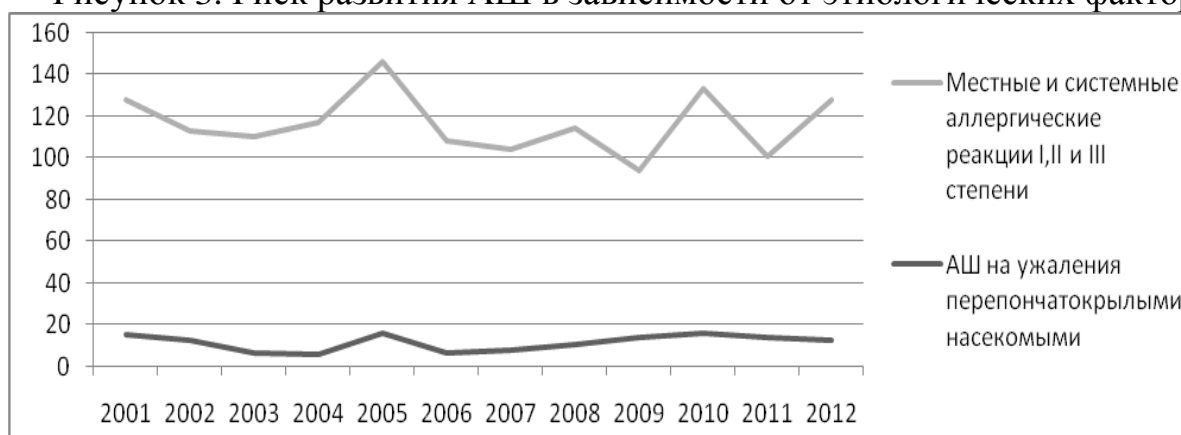


Рисунок 4. Динамика госпитализаций больных с ОАР на укусы перепончатокрылыми насекомыми в аллергологическое отделение

Согласно классификации ОАР на укусы перепончатокрылыми насекомыми были выделены выраженные местные реакции, а также четыре степени тяжести клинического течения (рисунок 5).

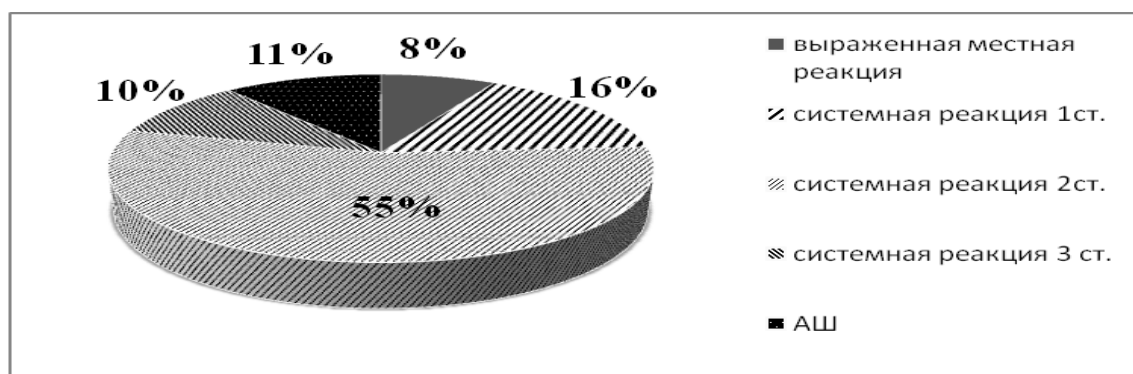


Рисунок 5. Структура клинических проявлений ОАР на укусы перепончатокрылыми насекомыми.

Клинически наблюдаемые случаи АШ на укусы 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 (72,1%, ДИ: 64-78%);
3. Поражения кожи и слизистых с развитием кожных аллергических реакций в виде крапивницы и ангиоотека – 109 случаев (77,8%, 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 (12,1%, ДИ: 7- 18%).

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.

Полученные результаты подтвердили необходимость проведения исследований, направленных на оптимизацию процесса обследования и ведения больных с инсектной аллергией в клинической практике, а также выявления прогностически неблагоприятных факторов, повышающих риск развития АШ при возможном повторном ужалении.

Проведенное анкетирование позволило оценить клинические особенности течения и предпосылки к формированию САР на укусы перепончатокрылыми насекомыми. Из 102 пациентов, включенных в исследование, у 50 пациентов был диагностирован АШ (49%), в 12 случаях – САР I степени (10,8%), в 23 случаях - САР II степени (22,5%) и САР III степени – в 17 (16,7%) случаях.

### **Результаты специфической алергодиагностики *in vitro* (определение уровня специфических IgE-АТ и результаты BASOTEST)**

В связи с отсутствием во время проведения работы в Российской Федерации зарегистрированных (зарубежных) и отечественных аллергенов яда перепончатокрылых насекомых для проведения кожного тестирования, особую значимость для специфической диагностики приобретают методы алергодиагностики *in vitro*. 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 (16,7%) случаях регистрировался повышенный уровень специфических IgE-АТ к яду пчелы, в 3 (10%) – IgE-АТ к яду осы и в 2 (6,7%) случаях - к яду шершня. Положительные данные диагностической тест-системы BASOTEST (BAT) с аллергеном яда пчелы выявлены у 1 (3,3%) пациента, с аллергенами яда осы у 2 (6,7%) и шершня у 1 (3,3%) здорового добровольца

**В группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление пчелой (n=19)** сенсibilизация только к яду пчелы выявлена в 13 (68,4%) случаях по данным определения специфических IgE-АТ и в 15 (78,9%) случаях подтверждена по результатам ВАТ ( $p>0.05$ ). В двух случаях (10,5%) диагностирована сенсibilизация к аллергенам яда осы. Двойная сенсibilизация к аллергенам яда пчелы и осы выявлена по результатам обследования IgE-АТ у 3 (15,8%) 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.

**В группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление пчелой» (n=20)** по данным IgE-АТ сенсibilизация к аллергенам яда пчелы подтверждена у 13 (65%) пациентов, по данным ВАТ - у 16 (80%) ( $p>0.05$ ). По результатам ВАТ двойная сенсibilизация к аллергенам яда пчелы и осы выявлена у 2 (10%) пациентов. У 1 (5%) пациента выявлена сенсibilизация к аллергенам осы, также у 1 (5%) – к аллергенам шершня.

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 выявлено 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 САР I, II, III степени на ужаление осой (n=23)** сенсibilизация только к аллергену яда осы по данным 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 с меньшим количеством выявляемых перекрестных сенсibilизаций по данным ВАТ. 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.

**В группе пациентов с диагнозом «АШ на ужаление осой» (n=21)** 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 ( $p>0.05$ ).

**В группе пациентов с САР I, II, III степени на ужаление неидентифицированным насекомым (n=10)** 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.

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

Анализ показал, что оптимальным диагностическим алгоритмом для выявления первичной сенсibilизации к ядам насекомых является использование данных аллергоанамнеза, определение специфических IgE-АТ и проведение ВАТ (информативность составила 48,2% и 78,3% соответственно для IgE-АТ и ВАТ). Информативность диагностического алгоритма для 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 IgE-АТ» в выявлении сенсibilизации к осе (31,8%) была существенно ниже, по сравнению с определением IgE-АТ к пчеле (66,6%) ( $p<0,05$ ). Исходя из этого, при указании в анамнезе 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 IgE-АТ или только оценки ВАТ. При указании на ужаление осой и неидентифицированным насекомым, а также, если данные аллергоанамнеза не совпадают с данными определения IgE-АТ в сыворотке крови, необходимо дополнительно проводить ВАТ.

В нашей работе, существенную долю составили пациенты, у которых в сыворотке крови определялись IgE-АТ и положительные данные ВАТ не только к анамнестически идентифицированному, но и к другим перепончатокрылым насекомым, что характеризуется выявлением двойной сенсibilизации, знание которой необходимо при назначении аллерген-специфической иммунотерапии. Общий показатель перекрестной сенсibilизации для алгоритма «аллергоанамнез – определение IgE-АТ» составил 33,7%, а для алгоритма «аллергоанамнез – ВАТ» – 9,6% ( $p<0,05$ ). Таким образом, к преимуществам ВАТ следует отнести более точные результаты и существенно более низкий результат выявляемых перекрестных реакций.

Использование предложенного алгоритма аллергодиагностики позволило установить структуру сенсибилизации обследованных пациентов при САР I, II, III ст. и АШ. В группах пациентов с АШ сенсибилизация к ядам осы была выявлена в 18 случаях (36%), к ядам пчелы - в 17 случаях (34%), реже к яду шершня – 6 случаев (12%). В 9 (18%) случаях при АШ определена сочетанная сенсибилизация, из них к ядам пчелы и осы в 6 (12%) случаях и к ядам осы и шершня - в 3 (6%). Согласно нашей работе, наиболее часто САР (n=102) были связаны с сенсибилизацией к яду осы, составив 40,2%, на втором месте реализуется сенсибилизация к яду пчелы - 31,4%, реже к яду шершня - 10,8%. Сочетанная сенсибилизация была выявлена в 13,7% случаях (пчела и оса - 10 случаев, оса и шершень - 4 случая).

### **Чувствительность и специфичность лабораторных методов (определения уровня специфических IgE-АТ и ВАТ)**

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% (таблицы 1, 2, 4, 5). 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 сенсибилизацию 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%) (таблица 6). 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).

Таблица 1

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

Результаты			Контроль	Группа		
				пчела	оса	неизвестно
IgE-АТ 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



Таблица 2

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

Результаты			Контроль	Группа		
				пчела	оса	неизвестно
IgE-АТ 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 3

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

Результаты			Контроль	Группа		
				пчела	оса	неизвестно
IgE-АТ 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

Таблица 4

Чувствительность и специфичность ВАТ (аллерген яда пчелы)

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

Таблица 5

Чувствительность и специфичность ВАТ(аллерген яда осы)

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

## Чувствительность и специфичность ВАТ(аллерген яда шершня)

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

С целью подтверждения необходимости использования тестов в алгоритме «аллергоанамнез – определение IgE-АТ – ВАТ» был проведен корреляционный анализ показателей IgE-АТ и ВАТ для пчелы, осы и шершня.

Корреляционный анализ выявил наличие связи высокой силы между показателями IgE-АТ и ВАТ с аллергеном яда пчелы ( $r=0,89$ ,  $p=0,0001$ ), также выявлены достоверные умеренные связи между показателями данных IgE-АТ и ВАТ к аллергену осы ( $r=0,4$ ,  $p=0,0000$ ). Полученные результаты подтверждают возможность использования алгоритма «аллергоанамнез - определение IgE-АТ - ВАТ» в диагностике сенсibilизации к ядам перепончатокрылых насекомых. Наличие взаимосвязи высокой силы выявлено также между IgE-АТ и ВАТ с аллергеном яда шершня ( $r=0,85$ ,  $p=0,0000$ ), но в данном случае алгоритм «аллергоанамнез – определение IgE-АТ - ВАТ» не может быть использован для аллергодиагностики, поскольку аллергоанамнез при идентификации шершня практически всегда является отрицательным.

#### **Прогнозирование риска развития анафилактического шока на ужаления перепончатокрылыми насекомыми**

В соответствии с дизайном исследования пациентам с САР ( $n=102$ ) 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%.

Проведено сопоставление результатов аллергоанамнеза и лабораторных данных между группами пациентов с САР I, II, III степени и АШ для обоснования возможности прогнозирования АШ и создания прогностической модели. Из всего комплекса исследуемых анамнестических 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,  $p=0,037$ ).

Анализ лабораторных показателей проводили изолированно в зависимости от вида идентифицированного насекомого, включая данные пациентов как с моносенсibilизацией, так и с полисенсibilизацией к ядам пчелы, осы и шершня (таблица 7-9).

Таблица 7

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

Таблица 8

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

Таблица 9

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

По всем изучаемым группам пациентов с выявленной сенсibilизацией к ядам пчелы, осы и шершня мы определили достоверные различия по данным ВАТ и уровню сывороточной триптазы между больными с САР I, II, III степени и АШ. При этом уровень ВАТ ассоциировался 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. Из всех лабораторных показателей с базальным уровнем триптазы коррелировали только данные ВАТ, при этом уровень имел показатели средней силы для ВАТ аллергенами яда пчелы ( $r=0,4$ ,  $p=0,00007$ ) и осы ( $r=0,35$ ,  $p=0,0001$ ), а также низкой силы для ВАТ с аллергеном яда шершня ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ).

С целью комплексного прогнозирования риска развития АШ на основе имеющейся базы данных была разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска развития АШ при ужалении перепончатокрылыми насекомыми» с использованием бинарного логистического регрессионного анализа, который состоял 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) ( $p=0,041$ ), данные ВАТ ( $p=0,013$ ), уровень триптазы ( $p=0,001$ ).

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.

Для оценки прогноза риска развития АШ в уравнение подставляются значения соответствующих показателей пациента.

Использование данной математической модели позволяет с большей долей вероятности прогнозировать риск развития АШ у пациентов с инсектной аллергией и определять оптимальные действия для их предотвращения, а также выбора лечебной тактики.

## 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.) часто-

та 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 аллергоанамнез, 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 ОСНОВНЫХ ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Сафина, Л.Ф. Кожные проявления аллергических реакций на ужаления перепончатокрылых насекомых / **Л.Ф.Сафина**, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова // Практическая медицина. – 2011. – №3(51). – С.140-142.
2. Фассахов, Р.С. Анафилактические реакции на ужаления перепончатокрылыми – ситуация в регионе Казани и существующие проблемы / Р.С. Фассахов,

И.Д. Решетникова, **Л.Ф. Сафина** // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №1. – С.53-58.

3. Сафина, Л.Ф. Анафилактический шок: ретроспективный анализ госпитализаций по данным аллергологического отделения города Казани / **Л.Ф. Сафина**, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова, Л.В. Макарова // Практическая медицина. – 2014. – № 7(83). – С.91-95.

4. Сафина, Л.Ф. Диагностические возможности теста активации базофилов в выявлении сенсибилизации к ядам перепончатокрылых насекомых / **Л.Ф. Сафина**, Р.С. Фассахов, Е.В. Агафонова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8. – Вып. 1. – С.46-49.

#### **Публикации в рецензируемых журналах**

5. Решетникова, И.Д. Этиологические факторы развития лекарственного анафилактического шока по данным специализированного отделения / И.Д. Решетникова, **Л.Ф. Сафина**, Р.С. Фассахов, Г.С. Войцехович, Л.В. Макарова // Практическая медицина. – 2010. – № 1(40). – С.71-74.

#### **Тезисы и материалы конференций**

6. Фассахов, Р.С. Этиология анафилактического шока в клинической практике. / Р.С. Фассахов, **Л.Ф. Сафина**, И.Д. Решетникова, Г.С. Войцехович, Л.В. Макарова // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1(1). – С.176-177 (Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология – практическому здравоохранению». Москва, 25-26 февраля 2010 г.).

7. Сафина, Л.Ф. Анализ случаев лекарственного анафилактического шока, вызванного применением местных анестетиков в клинической практике / **Л.Ф. Сафина**, Н.А. Горшунова // Тез. докл. XV Всероссийской научно-практ. конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2-3 апреля 2010 г.). - Казань, 2010. - С.23-24.

8. Сафина, Л.Ф. Место лекарственного анафилактического шока в структуре госпитальной заболеваемости аллергологического отделения / **Л.Ф. Сафина**, Н.А. Горшунова // Тез. докл. научно-практ. конференция молодых ученых Приволжского федерального округа с международным участием ( Казань, 19 апреля 2010 г.). – Казань, 2010. – С. 134-135.

9. Фассахов, Р.С. Анализ случаев лекарственного анафилактического шока, вызванного применением  $\beta$ -лактамовых антибиотиков / Р.С. Фассахов, **Л.Ф. Сафина**, И.Д. Решетникова, Л.В. Макарова // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1, вып. 5. – С.305 (Труды Межрегионального форума «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии - междисциплинарные проблемы». Санкт-Петербург, 27-30 сентября 2010 г.).

10. Сафина, Л.Ф. Системные аллергические реакции на ужаление перепончатокрылых насекомых / **Л.Ф. Сафина**, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова // Тез. докл. научно-практ. конференция молодых ученых Приволжского федерального округа с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 19 апреля 2011 г.). - Казань, 2011. - С.122-124.

11. Сафина, Л.Ф. Анафилактический шок на ужаление перепончатокрылых насекомых / **Л.Ф. Сафина** // Тез. докл. XVI Всероссийская научно-практ. кон-

ференция «Молодые учёные в медицине» (Казань, 22-23 апреля 2011 г.). - Казань, 2011. - С.24.

12. Anaphylactic shock prevalence among the population of an industrial metropolis / **L. F. Safina** [at al.] // Inflammation research: XL European Histamine Research Society 11-14 May 2011 y. – Sochi, Russia, 2011. – Vol.18. – P.87.

13. Фассахов, Р.С. Анафилактический шок на ужаление перепончатокрылых насекомых: сравнительный ретроспективный анализ по г. Казани / Р.С. Фассахов, **Л.Ф. Сафина**, И.Д. Решетникова, Л.В. Макарова // Российский аллергологический журнал. - 2011. - №4. - Вып.1. - С.394-396 (Труды XI Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии». Москва, 5-8 июля 2011 г.).

14. Фассахов, Р.С. Базотест у больных, перенесших анафилактический шок на ужаления перепончатокрылых / Р.С. Фассахов, **Л.Ф. Сафина**, Г.В. Черепнев, Т.А. Велижинская // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №1. - Вып. 1. - С.319-320 (Труды Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению». Москва, 20-21 февраля 2012 г.).

15. Safina, L. Basophil activation test for patients with anaphylactic shock triggered by hymenoptera stings / **L. Safina**, G. Cherepnev, T. Velizhinskaya, R. Fassakhov // Allergy. - 2012. - V.67. - SI96. - P. 226.

16. Фассахов, Р.С. Анафилактический шок в крупном промышленном городе: распространенность и этиология / Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова, **Л.Ф. Сафина** // Российский аллергологический журнал. – 2013. – №2 (2). – С. 294-295 (Труды XII Международного конгресса «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии». Москва, 11-13 марта 2013 г.).

### Учебно-методические работы

17. Сафина, Л.Ф. Аллергия на ужаление перепончатокрылых насекомых (этиология, патогенез, клиника, профилактика, неотложная терапия): Учебное пособие / **Л.Ф. Сафина**, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова - Казань, 2012. – 36 с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ	– анафилаксия
АШ	– анафилактический шок
ОАА	– отягощенный аллергологический анамнез
ОАР	– острые аллергические реакции
САР	– системные аллергические реакции
ВАТ	– Basophil activation test
Ig E	– иммуноглобулины класса E