СТАТЬИ – MAQOLALAR – ARTICLES

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ АСИТ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ НА ЯД ОСЫ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Разикова И. С., Разикова Г. Р., Айдарова Н. П., Низамов К.Ф., Байбекова В. Ф., Носирова М. П.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии (Ташкент, Узбекистан)

***Резюме**. Инсектная аллергия – это совокупность аллергических реакций, возникающих при контактах с насекомыми и их метаболитами. Наиболее опасными в плане развития острых, жизнеугрожающих аллергических реакций считаются ужаления представителей отряда перепончатокрылых (оса обыкновенная, пчела медоносная). Классическими симптомами инсектной аллергии у взрослых являются изолированные кожные проявления в виде крапивницы или ангионевротического отека, головокружение, гипотензия, сухие хрипы, ларингоспазм или охриплость голоса, потеря сознания. Для диагностики инсектной аллергии почти всегда достаточно изучения аллергологического анамнеза. Единственным лечением, которое может потенциально предотвратить развитие тяжёлых системных реакций от ужаления насекомых, является АСИТ.*

***Ключевые слова:** инсектная аллергия, аллергическая реакция, аллерген-специфическая иммунотерапия, клинический случай, неотложные состояния*

***Abstract**. An insect allergy is a set of allergic reactions occurring due to contact with insects and their metabolites. The most dangerous, acute, life-threatening allergic reactions are happening as a result of bites of hymenoptera order representatives (common wasp, honey bee). The classic symptoms of insect allergy in adults are isolated skin reactions in the form of urticaria or angioedema, dizziness, hypotension, dry wheezing, laryngospasm or hoarseness of the voice, loss of consciousness. For the diagnosis of insect allergy, it is almost always enough to study the allergic history of the patient. The only treatment that can potentially prevent the development of systemic reactions from insect bites is ASIT.*

***Keywords:** insect allergy, allergic reaction, allergen-specific immunotherapy, clinical case*

Инсектная аллергия – это совокупность аллергических реакций, возникающих при контактах с насекомыми (Insecta – насекомые) и их метаболитами: при укусах, ужалениях, соприкосновении с ними, вдыхании частиц тел насекомых или продуктов их жизнедеятельности [1]. Насекомых, вызывающих аллергические реакции у

человека, можно разделить на [2]:

1) жалящих (пчелы, осы, шершни, огненные муравьи);

2) нежалящих, в том числе:

– кусающих (комары, целующиеся клопы, клопы, блохи, некоторые мухи);

– кровососущих (мошки, комары, слепни, вши, клопы, блохи);

3) некусающих (бабочки, хирономидии (мотыль), моль, тараканы, клещи домашней

пыли).

Путь попадания аллергена в организм во многом определяет клиническую картину инсектной аллергии [3]. Так, при вдыхании чешуек, частиц хитинового покрова, метаболитов (фекалии), которые находятся, например, в составе домашней

пыли, развивается респираторная аллергия – аллергический ринит, атопическая форма бронхиальной астмы и др. При непосредственном контакте с продуктами жизнедеятельности некусающих насекомых могут развиваться дерматиты.

Традиционно в клинической практике инсектную аллергию трактуют как аллергическую реакцию, возникающую именно при укусах насекомых и/или при ужалении перепончатокрылыми насекомыми. Основным источником антигенов кровососущих является слюна, в состав которой кроме анестезирующих и противосвертывающих субстанций входят вазоактивные вещества – ацетилхолин, гистамин, серотонин, эфедрин, кининоподобные пептиды, ферменты холинэстераза, протеаза, липаза и др. В связи с этим клинические симптомы обусловлены не только аллергической реакцией, но и воздействием биологически активных веществ. Укусы кровососущих могут вызывать аллергические, псевдоаллергические и токсические реакции. Чаще развиваются местные (локальные) реакции, которые проявляются зудом, гиперемией, локальным отеком, везикулами, папулами, реже буллезными образованиями с некрозом в месте укуса. Диагноз легко поставить, исходя из аллергологического анамнеза. Общие аллергические реакции протекают в легкой форме, сопровождаются отеком Квинке и крапивницей. У пациентов с преобладанием токсической реакции отмечается общая слабость, головная боль, сухость во рту, бессонница. Наиболее опасными в плане развития острых, жизнеугрожающих аллергических реакций следует считать ужаления представителей отряда перепончатокрылых, к которым относятся представители семейств Vespidae – настоящие осы, бумажные осы, шершни; Apidae – пчелы, шмели; Formicidae – муравьи [4–6].

На территории Узбекистана мы сталкиваемся с ужалениями пчел, ос, шершней. В яде перепончатокрылых содержится большое количество биологически активных веществ, с некоторыми отличиями между пчелами, осами и шершнями [6, 7, 8]. К ним относятся:

1) биологически активные амины – гистамин, допамин, норадреналин, ацетилхолин;

2) протеины и полипептиды – мелиттин (пчелы), кинины;

3) ферменты – фосфолипазы, гиалуронидаза.

Первая группа веществ ответственна за токсические реакции, а мелиттин, фосфолипаза А2 и гиалуронидаза обладают выраженными аллергенными свойствами и формируют собственно аллергический ответ. Он развивается преимущественно по IgE-зависимому (реагиновому) типу; IgG зависимые реакции встречаются реже; еще реже встречаются замедленные (отсроченные) реакции. Полагают [9], что 56,6–94,5% населения по крайней мере один раз в течение жизни были ужалены насекомыми, причем сенсибилизация к яду подтверждается (положительными кожными пробами или обнаружением аллерген-специфических IgE антител) у 9,3–28,7%. Группу риска составляют пчеловоды, а также лица, живущие вблизи пасек.

Выраженные местные реакции встречаются у 2,4–26,4% населения в целом, причем у пчеловодов – до 38%. Системные реакции на ужаления у взрослых встречаются с частотой 0,3–7,5% случаев в Европе и 0,5–3,3% в США, причем у пчеловодов системные реакции могут составлять 14–32% [9,10]. Летальность при анафилактических реакциях на яд перепончатокрылых составляет от 64 до 84%. Несмотря на то, что смертельных случаев на ужаления регистрируется сравнительно немного, от 0,03 до 0,48 на 1 000 000 жителей/год, смертность от укуса перепончатокрылых может быть недооценена из-за не диагностированных укусов при необъяснимых причинах смерти. Так, в Испании, за период 1999–2018 гг. зарегистрировано 78 смертельных случаев после ужаления, что составляет 0,02–0,19 на 1 000 000 в год [11].

Реакции на ужаления перепончатокрылых разнообразны по клиническим

проявлениям, степени тяжести и времени возникновения. Учитывая разнообразие антигенного состава яда, количества антигена, индивидуальной реактивности организма, клиническая картина характеризуется аллергическими, псевдоаллергическими и токсическими реакциями; кроме того, реакции могут быть местными и системными. [12,13]. После укуса или ужаления развивается типичная кожная реакция – жжение, гиперемия, волдырь. Через 4–6 часов возникает везикула, которая превращается в пустулу через 12–24 часа. Кроме местной реакции возможно развитие и системных проявлений по замедленному типу, которые, как правило, развиваются через 24 часа. Классическими симптомами инсектной аллергии у взрослых являются изолированные кожные проявления в виде крапивницы или ангионевротического отека, головокружение, гипотензия, сухие хрипы, ларингоспазм или охриплость голоса, потеря сознания.

Классификации аллергических реакций на ужаление основаны на учете количества клинических симптомов (по Mueller) или степени тяжести клинических проявлений (по Mueller в модификации Ring и Messmer [14]), в соответствии с ними выделяют 4 градации.

В рутинной клинической практике предпочтительнее классификация, предложенная экспертами Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI) [15]:

1. Большие локальные изменения: включают отек на месте укуса диаметром более 10 см, который продолжается более 24 часов, местный зуд.

2. Системные реакции:

- Легкой степени. Местный отек, генерализованный зуд, крапивница, эритема, отеки Квинке легкой степени тяжести, ринит, конъюнктивит, озноб, повышение температуры.

- Средней тяжести. Местная реакция более выражена, степень тяжести симптомов усиливается, имеет место спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки, сосудистый коллапс: клинически – легкая бронхообструкция, отеки Квинке средней степени тяжести, боли в животе, рвота, диарея, транзиторная и/или гипотензия легкой степени (головокружение).

- Тяжелая степень реакции. Тяжелый сосудистый коллапс, падение артериального давления, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, выраженная гипотензия, потеря сознания (картина анафилактического шока), затруднение дыхания (приступ бронхиальной астмы и/или отек гортани), местная реакция минимальна.

Для диагностики инсектной аллергии почти всегда достаточно изучения аллергологического анамнеза. Обнаружение аллерген-специфических IgE-антител к аллергенам яда in vitro, которые обнаруживаются в 90% случаев [16,17]. Уровень специфического IgE не коррелирует со степенью тяжести аллергической реакции при укусе. Описана фатальная анафилаксия у пациентов, изначально имеющих очень небольшой (до 1-го класса) уровень специфического IgE.

Экстренная помощь при анафилаксии / анафилактическом шоке при ужалении включает парентеральное (внутримышечное, при необходимости внутривенное) введение эпинефрина (адреналина). Глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты рекомендуются для профилактики отсроченных аллергических реакций [18]. Удивительно, но знания об ургентной терапии при ужалении остаются на низком уровне: так, в США только 13% ужаленных пациентов, обратившихся в приемный покой, получили медикаментозную помощь в соответствии с протоколами и только 27% пациентов с аллергией на ужаления имеют с собой шприц эпинефрина для оказания самопомощи.

Единственным лечением, которое может потенциально предотвратить развитие тяжёлых системных реакций от ужаления насекомых, является АСИТ, т. е. повторное введение аллергена в повышающихся дозах через регулярные промежутки времени для модуляции иммунного ответа [19].

Показанием к проведению АСИТ служит развитие системных реакций тяжелой степени после ужаления перепончатокрылыми с доказанными результатами теста определения аллерген-специфических IgE [20]. Следует обратить внимание на то, что случайное обнаружение сенсибилизации к яду насекомого у пациентов, которые не имели тяжёлых системных проявлений, не является показанием для проведения АСИТ. Кроме того, изолированные кожные симптомы (большие локальные реакции), системные реакции легкой и средней степеней тяжести также не являются показанием к АСИТ, за исключением случаев, когда имеется высокий риск повторных ужалений.

Противопоказаниями являются необычные реакции, которые нельзя отнести к первому типу (IgE-реакции): тромбоцитопеническая пурпура, васкулит, рабдомиолиз, почечная недостаточность, развившиеся после нескольких укусов насекомых, пациенты, принимающие бета-блокаторы, пациенты с системным мастоцитозом, онкогематологией.

Сегодня известно несколько видов препаратов, содержащих аллергены яда перепончатокрылых, каждый из которых имеет свои недостатки и достоинства: водные препараты яда насекомых – лиофилизированный яд, который восстанавливается в альбуминсодержащем физиологическом растворе; препараты яда – депо, которое адсорбируется на гидроксиде алюминия или L-тирозине; препараты очищенного яда насекомых, в которых удаляются раздражающие низкомолекулярные компоненты <1000 дальтон; водно-солевые экстракты с глицерином.

В Республике Узбекистан в 2025 г. были зарегистрированы аллергены яда ос фирмы INMUNOTEK (Испания), которые представляют собой лиофилизированный экстракт аллергенов перепончатокрылых. Схема применения аллергена весьма подробно описана в инструкции по медицинскому применению.

Коротко, она выглядит следующим образом: аллерген в дозе 0,1 мкг вводится подкожно в 1-ю неделю, затем в дозах 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 мкг еженедельно; это так называемая инициирующая фаза АСИТ. На этапе «поддерживающей» фазы вводится 100 мкг аллергена через 2 недели после окончания инициирующей фазы, а затем 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Таким образом, продолжительность курса АСИТ при отсутствии осложнений в целом составляет около 7 месяцев. Для снижения вероятности местных и системных реакций допустимо проведение премедикации антигистаминными препаратами – введение антигистаминных препаратов за 20 минут до инъекции аллергена, что рекомендуется во всех рауш-схемах введения ядов перепончатокрылых, у высокосенсибилизированных пациентов. В качестве оценки эффективности проведенного лечения стандартами предлагается проведение ужаления в условиях стационара с оценкой выраженности реакции. Рекомендуется проведение АСИТ в течение 3–5 лет.

В Узбекистане до 2025 г. АСИТ аллергенами ядов насекомых не проводилась, клинический опыт отсутствует, поэтому считаем полезным представить описание 2 клинических случаев успешной иммунотерапии аллергеном яда ос.

Клинический случай 1

Пациент Н., 2009 г. р., 09.09.2024 года обратился в Республиканский центр аллергологии. При поступлении предъявлял жалобы на появление при укусах ос затрудненного дыхания, отеков в области шеи, слизистые выделения из носа, снижение АД.

В течение 3 лет подобные реакции отмечались 5-кратно. Неоднократно вызывалась бригада скорой помощи, которой зафиксировано снижение артериального давления до 80/60 мм рт. ст., вводились антигистаминные препараты, кортикостероиды, госпитализализировался в отделение реанимации на 1-2 дня. Пациент обращает внимание на то, что с каждым последующим укусом выраженность реакции нарастала, для ее купирования требова-

лась более интенсивная медикаментозная терапия.

Непереносимости лекарственных препаратов, пищевых продуктов (в том числе меда), сезонной аллергии не отмечает. Из перенесенных заболеваний отмечает грипп, ОРВИ.

При объективном, лабораторном и инструментальном обследовании особенностей не выявлено. При лабораторном аллергологическом обследовании (тестсистема ImmunoCAP, производитель Phadia, Швеция) уровень аллерген-специфических IgE в крови к яду осы обыкновенной i3- 5.66 kUA/л, пчелы медоносной i1 -18.70 kUA/л, осы желтой i5 -3.09 kUA/л, земляному шмелю i2 7.09 kUA/л. В связи с высоким риском системных реакций и доказательством IgE-зависимой реакции принято решение кожные пробы с аллергеном яда пчел не проводить. Уровень триптазы не определяли.

На основании жалоб, анамнеза, результатов физикального и лабораторно-инструментального обследования пациенту выставлен диагноз: инсектная аллергия с системными клиническими проявлениями (анафилаксия, абдоминальный синдром, крапивница и отеки Квинке), тяжелой степени.

Принято решение о проведении аллерген-специфической терапии аллергеном яда осы обыкновенной, осы желтой для подкожного введения фирмы «Иммунотек» (Испания), зарегистрированным для использования в Республике Узбекистан для научных исследований. Получено письменное информированное согласие пациента на данный вид терапии. Для стартовой терапии и оценки переносимости АСИТ пациент госпитализирован на 1 день в экстренное отделение центра (с палатами для лечения аллергологических пациентов).

Разведение препарата и введение разведенного раствора осуществлялось в соответствии с инструкцией к применению лекарственного препарата. В стационарных условиях была введена 1 подкожная инъекция с интервалом в 1 неделю (0,1–1,0–5,0 мкг). С учетом отсутствия опыта проведения АСИТ инсектными аллергенами за 3 часа до инъекции аллергена вводили фенкарол 2 мл внутримышечно однократно. Побочных эффектов, осложнений АСИТ не наблюдалось. Переносимость препарата была удовлетворительная. Каждая инъекция и ее переносимость документировались на специальном бланке с росписью лечащего врача. После выписки из стационара подкожная терапия препаратом продолжена в амбулаторном режиме в условиях процедурного кабинета. Инъекции проводились 1 раз в неделю обученным медицинским персоналом, имеющим опыт проведения АСИТ. После проведенной подкожной инъекции пациент в течение 30 минут находился под наблюдением медицинского персонала.

Клинический случай 2

Пациент У, 1982 года рождения, домохозяйка. С 09. 2024 года появились жалобы на появление после укуса ос аспространенной крапивницы, затрудненного дыхания, болей в животе и диареи, снижение артериального давления 80/40 мм рт ст.

В течение 2024 г. была ужалена трижды; каждое ужаление сопровождалось генерализованной крапивницей, бронхоспазмом, болями в животе. Каждый раз вызывалась бригада скорой помощи, дважды госпитализирован в стационар по месту жительства. С эффектом применяли симпатомиметики, антигистаминные, глюкокортикостероиды.

Физикальные, клинические, лабораторно-инструментальные данные без особенностей. Аллергологическое обследование: уровень общего IgE составил 115 IU/мл (норма – до 100 IU/мл). Уровень аллерген-специфических IgE-антител оценивали в классах; (тест-система RIDA q Line Allergy).

Результаты оказались следующими: класс 0–1 (сенсибилизация отсутствовала) к аллергенам осы обыкновенной 1,08 kUA/л.

Диагноз: инсектная аллергия на ужаление пчел с системными клиническими

проявлениями (бронхоспазм, генерализованная крапивница и отеки Квинке, абдоминальный синдром, анафилактический шок), тяжелой степени.

В связи с развитием системных реакций на ужаление, нарастанием их интенсивности, доказанной IgE-зависимой аллергии, принято решение о проведении АСИТ аллергеном яда осы. Письменное информированное согласие пациента получено. АСИТ проводили в условиях пребывания пациента в палате наблюдения экстренного отделения после введения каждой дозы аллергена пациент находился под наблюдением медицинского персонала в течение 6 часов. Курс протекал без системных осложнений, однако при введении аллергена в дозе 50 мкг имела место однократная кожная реакция в виде гиперемии, слабого зуда в месте введения на протяжении 2 часов.

Заключение.

По современным представлениям, АСИТ аллергеном яда ос является единственным методом лечения, способным предотвратить развитие системных, в том числе и жизнеугрожающих, реакций у пациентов с аллергией к яду насекомых. Сообщается [8], что АСИТ специфическим аллергеном эффективна у 77–84% пациентов с аллергией к ужалениям пчел, у 91–96% пациентов, получивших аллерген яда осы, и у 97–98% пациентов, получивших лечение аллергеном яда муравья. В систематическом обзоре [4] показано, что АСИТ эффективна в уменьшении степени тяжести последующих реакций при ужалении у детей и взрослых, оказывая положительное влияние на качество жизни пациента. После проведения курса АСИТ ядом перепончатокрылых у пациентов с системными реакциями на ужаления у 50% реакции отсутствовали полностью, у 43,7% – развивались только местные реакции [11].

В представленных клинических случаях следует обратить внимание на несколько обстоятельств.

Во-первых, проведение АСИТ при соблюдении всех требований является безопасным методом лечения, в связи с этим госпитализация пациентов для проведения АСИТ аллергеном яда насекомых не требуется; тем не менее, иммунотерапию следует проводить в условиях, позволяющих оказать экстренную медицинскую помощь по алгоритму купирования острой системной аллергической реакции. Подтверждаются данные литературы о том, что введение для «прикрытия» антигистаминных и/или глюкортикостероидных препаратов не влияет на эффективность иммунотерапии, даже единственный курс которой эффективно предотвращает развитие жизнеугрожающих состояний после ужаления.

Во-вторых, для диагностики инсектной аллергии, в случае когда проведение АСИТ не планируется, проведение специфической аллергодиагностики не является обязательным; более того, уровень как общих IgE, так и аллерген-специфических IgE со степенью тяжести аллергической реакции не коррелирует, так же как и не позволяет оценить эффективность проведенной АСИТ [16, 18]: в последнем случае рекомендуется провести ужаление насекомым после курса АСИТ в условиях стационара.

Во всех случаях удалось в полной мере выполнить протоколы, рекомендуемые Европейским обществом иммунологов и аллергологов, в частности, провести поддерживающий курс в дозе аллергена 100 мкг/месяц. Полностью выполнен протокол «инициирующей» фазы, что связано прежде всего с высокой стоимостью аллергена. С другой стороны, важную роль играет комплаентность. Интересно, что комплаентность существенно возрастает после успешного первого курса АСИТ. [12, 16].

Таким образом, АСИТ аллергенами ядов насекомых (пчел, ос, шершней) можно рекомендовать к широкому клиническому применению врачами – аллергологами - иммунологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G. EAA CI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018;73 (4):744–764. doi: 10.1111/all.13262. Epub 20 17 Dec 5.

2. Zyablitskaya N., Kovaleva Ju., Kokina O. Insect allergy: local and systemic manifestations. Klinicheskaya Dermatologiya I Venerologiya. 2020; 19(5): 691–699. Available at: https://doi.org/10.17116/klinderma202019 051691 (in Russian).

3. Yukhtina N., Lyapunov A., Ryleeva I. Insect allergy in children. Issues of modern pediatrics. 2003;2(3):92–94. (in Russian).

4. Biló B.M., Rueff F., Mosbech H. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2005; 60(11):1339–49. doi: 10. 1111/j.1398-9995.2005.00963. x.

5. Blank S., Grosch J., Ollert M. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. Front Immunol. 2020; 11:579409. doi: 10.3389/fimmu.20 20.579409.

6. Burzyńska M., Piasecka-Kwiatkowska D. A Review of Honeybee Venom Allergens and Allergenicity. Int J Mol Sci. 2021; 22(16): 8371. doi: 10.3390/ijms22168371.

7. Marinho J.B.R., Soto-Blanco B. Toxicological Risk Assessment of the Accidental Ingestion of a Honeybee (Apis mellifera L.) Present in Food. Front Vet Sci. 2020; 7:583286. doi: 10.3389/fvets.2020.583286.

8. Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 20 18;73(4): 744–764. doi: 10.1111/ all.13262. Epub 2017 Dec 5.

9. Beatrice M. Bilo, Floriano Bonifazi. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2008; 8:330–337 doi: 10.1097/ ACI.0 b013e32830638c5.

10. Aßmus K., Meissner M., Kaufmann R., Valesky E.M. Benefits and limitations of sting challenge in hymenoptera venom allergy. Allergol Select. 2021; 5:45–50. doi: 10. 5414/ALX02148E.

11. Feás X. Human Fatalities Caused by Hornet, Wasp and Bee Stings in Spain: Epidemiology at State and Sub-State Level from 1999 to 2018. Biology (Basel). 2021;10(2):73. doi: 10.3390/biology10020073.

12. Vetter R.S., Visscher P.K., Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps. West J Med. 1999;170(4):223–7.

13. Volcheck G.W. Hymenoptera (apid and vespid) allergy: update in diagnosis and management. Curr Allergy Asthma Rep. 2002; 2(1):46–50. doi: 10.1007/s11882-002-0037

14. Przybilla B., Ruëff F. Insect stings: clinical features and management. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(13):238–48. doi: 10.3238/ arztebl.2012.0238.

15. Krishna M.T., Ewan P.W., Diwakar L. British Society for Allergy and Clinical Immunology. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clin Exp Allergy. 2011;41(9):1201–20. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03788. x.

16. Eitel T., Zeiner K.N., Assmus K. Impact of specific immunotherapy and sting challenge on the quality of life in patients with hymenoptera venom allergy. World Allergy Organ J. 2021;14(5): 100536. doi: 10.1016/j. waojou.2021.100536.

17. Fedoskova T., Shabanov D., Ukhanova O. Allergy to stinging insects. Modern approaches to diagnosis and therapy Allergology and2017;18(1):33–38. (in Russian).

18. Ilyina N., Zabolotskikh I., Astafyeva N. Anaphylactic shock. Clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and ICU doctors". Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov. 20 20; 3:15–26. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26 (in Russian).

19. Gruzelle V., Mailhol C., Waters D.W. Clinical Utility of Rush Venom Immunotherapy: Current Status. J Asthma Allergy. 2020; 13:1–10. doi: 10.2147/JAA.S200917.

20. Kołaczek A., Skorupa D., Antczak-Marczak M. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real-life study. Postepy Dermatol Alergol. 2017;34(2):159–167. doi: 10. 5114/ada.2017.67082. Epub 2017 Apr 13.