

ПРЕПАРАТ «ГИСТАГЛОБУЛИН» И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Трофимов В.А.

Доктор медицинских наук

Филиал «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ

Гистаглобулин (гистаглобин, гистадесталь и др.) представляет собой комплексный антиаллергический препарат, основными компонентами которого являются гистамина дигидрохлорид и человеческий нормальный иммуноглобулин G, а в качестве стабилизатора используют натрия тиосульфат.

В 1958 г. J.-L. Parrot [20] установил, что гистаглобин смягчает течение гистаминовой астмы у морских свинок, а поскольку гистамин является основным медиатором аллергии немедленного типа, за этим последовало клиническое испытание препарата, показавшее его эффективность при аллергических заболеваниях.

На протяжении уже нескольких десятилетий гистаглобин (гистаглобулин) выпускают и широко используют в лечебной практике во многих странах мира (Болгария, Германия, Италия, Польша, Россия, США, Франция, Швейцария, Япония и др.).

В Уфимском НИИВС им. И.И. Мечникова МЗ СССР (ныне филиал «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ) работа с гистаглобулином началась в 1972 году и завершилась внедрением в производство сначала жидкой (1974), а затем сухой формы.

Эффективность гистаглобулина установлена как у взрослых, так и у детей при бронхиальной астме и астматическом бронхите, аллергических дерматитах и экземе, крапивнице и отеке Квинке, аллергических заболеваниях ЛОР-органов [4, 6, 8, 12, 13, 15, 23].

При обострении аллергических заболеваний верхних дыхательных путей обычно проводят курсовое лечение гистаглобулином, включающее 5-10 подкожных инъекций по 2 мл с интервалом 3-4 суток. В случае необходимости через полтора-два месяца курс лечения гистаглобулином повторяют. Наиболее эффективен препарат при лечении ринитов. В 30-60 % случаев эффект наступает через 2 недели. Лучшие результаты достигаются при назначении препарата до обострения заболевания, в период ремиссии.

Для лечения детей и пожилых людей с аллергическими заболеваниями используют и внутривенное введение гистаглобулина по схеме: 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,4 – 0,5 – 0,6 – 0,7 – 0,8 – 0,9 – 1,0 мл. Инъекции осуществляют в предплечье или нижнюю треть плеча через день [2].

Гистаглобулин успешно применяли, в связи с наличием аллергического компонента, в комплексном лечении инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, пневмонии, многоформной экссудативной эритемы, вирусного гепатита, рассеянного склероза, красного плоского лишая [11].

Введение гистаглобулина на фоне диеты № 1 в фазе обострения язвенной болезни желудка, по данным Л.А. Пирожник и соавт. [10], быстро купировало клинические проявления. Язвы полностью зажили у 29 из 32 больных. Лечение осуществлялось по схеме: 1,0 – 1,5 – 1,5 – 2,0 – 2,0 – 2,5 – 2,5 – 3,0 – 3,5 мл. Инъекции гистаглобулина проводили через день, всего на курс 19,5 мл.

В отношении механизма действия гистаглобулина существуют различные мнения. Ряд исследователей полагают, что гистамин, соединяясь с иммуноглобулином, образует полноценный антигенный комплекс, на который в организме человека вырабатываются защитные антитела, связывающие

циркулирующий в крови свободный гистамин и нейтрализующие его повреждающее действие [2, 4].

Антиаллергическое действие гистаглобулина объясняли также увеличением в крови после его введения содержания альбумина, гистаминазы, присутствием в препарате иммуноглобулина [11].

Швейцарская фирма «Biobasal A.G.» [18] выпускает препараты «Гистаглобин» и «Гистаглобин триплекс». Флакон с лиофилизированным гистаглобином (одна доза) содержит 12 мг нормального иммуноглобулина человека и 0,00015 мг гистамина дигидрохлорида, в качестве стабилизатора – 32 мг натрия тиосульфата. В гистаглобине триплексе по сравнению с гистаглобином содержание основных компонентов – гистамина дигидрохлорида и иммуноглобулина человека увеличено в три раза. В качестве растворителя используют 2 мл воды для инъекций.

Эффективность гистаглобина триплекса выше, чем гистаглобина, и поэтому его используют в терапии тяжелых и резистентных форм аллергических заболеваний. Препарат стимулирует выработку антител к гистамину, повышает способность сыворотки крови человека инактивировать свободный гистамин; подавляет дегрануляцию тучных клеток и препятствует высвобождению гистамина из них; снижает высвобождение гистамина за счет угнетения IgE-опосредованной реактивности базофилов. Терапевтическая эффективность при круглогодичном аллергическом рините составляет 95 %, при хронической рецидивирующей крапивнице – 82 %, а при неинфекционно-аллергической бронхиальной астме – 90 %. Препарат применяют подкожно и внутримышечно. В ГУП «Иммунопрепарат» МЗ РФ был разработан и выпускался его аналог – препарат «Тригистаглобулин сухой».

В настоящее время большинство исследователей рассматривают гистаглобулин как комбинацию иммуноглобулина и гистамина, которые при введении препарата больному действуют отдельно, но в одном направлении – ограничения аллергического процесса.

Выраженное антиаллергическое действие иммуноглобулина человека общеизвестно. Высказаны два взгляда на механизм антиаллергического действия иммуноглобулина.

Сначала J.L. Mongar и H.O. Schild [19] выдвинули конкурентно-рецепторную гипотезу, согласно которой неспецифический иммуноглобулин имеет структуру, очень близкую структуре аллергических антител, и конкурирует с ними за участки фиксации – Fc_e-рецепторы на клетках-мишенях.

Затем B.N. Halpern с соавт. [16, 17] была предложена гипотеза физико-химического взаимодействия, включающего диссоциацию и ассоциацию молекул, между неспецифическим иммуноглобулином и аллергическими антителами, в результате чего снижается способность последних sensibilizировать ткани организма.

Нами, совместно с В.А. Стригиным [11], выдвинуто следующее объяснение антиаллергического действия иммуноглобулина. Нормальный иммуноглобулин, главным образом IgG: 1) препятствует процессу фиксации на клетках-мишенях аллергических IgE-антител путем воздействия на участок их молекулы (Fc_e-фрагмент), ответственный за фиксацию на рецепторе клетки; 2) влияет на F(ab')₂-фрагменты аллергических IgE-антител, в результате чего снижается их способность к соединению с антигеном; 3) препятствует соединению двух и более молекул IgE, фиксированных на смежных рецепторах, мешая, таким образом, сближению и взаимодействию этих рецепторов с последующим запуском процесса освобождения клеткой-мишенью медиаторов аллергических реакций.

Результатом такого действия нормального иммуноглобулина является существенное снижение (или даже подавление) аллергической реакции.

Нельзя также не учитывать, что в препаратах иммуноглобулинов, хотя и в очень малом или даже незначительном количестве, содержатся различные примеси, в том числе гистаминаза, холинэстераза, гонадотропные гормоны и др., которые или сами обладают антимедиаторными и антиаллергическими свойствами, или же могут быть инициаторами и катализаторами процессов, усиливающих антиаллергическое действие иммуноглобулина и ограничивающих процесс сенсибилизации организма, либо повышающих устойчивость больного к неблагоприятным воздействиям разного рода.

Наличие в препаратах иммуноглобулинов специфических антител против вирусов и микробов, играющих значительную роль в развитии инфекционно-аллергических форм заболевания, также благоприятно для ограничения аллергических реакций и проявлений в клинике.

Содержание иммуноглобулина в гистаглобулине небольшое, но В. Redner и Н. Markow [22] было показано, что при аллергических заболеваниях эффективно использование не только больших, но и малых (менее 100 мг) доз иммуноглобулина, которые стимулируют и мобилизуют «интерстициальный иммуноглобулин», то есть в защитный антиаллергический процесс из депо вовлекается значительное количество резервного иммуноглобулина.

Гистамин – важнейший медиатор гиперчувствительности немедленного типа [1]. Основными продуцентами его являются базофилы и тучные клетки. Гистамин, воздействуя на специфические гистаминорецепторы (H-Рц), модулирует активность иммунокомпетентных клеток. Конечный итог модуляции зависит от количества гистамина, продолжительности его действия, вида (известно три) и количества H-Рц, вовлеченных в процесс, и структур, на которых они расположены, прочих моментов. Число H-Рц на клетках меняется под влиянием их дифференцировки и процессов, протекающих в микроокружении. Обмен гистамина в организме нарушается при сенсибилизации животных, аллергических и других заболеваниях людей, сопровождающихся иммунодефицитом и гипоксией.

L. Stanciu [24] считает гистамин регулятором гомеостаза организма. Воздействуя через H₂-Рц, он тормозит повышенный уровень иммунного ответа. У atopических больных изменение клеточного иммунитета и повышенный уровень гистамина в крови коррелируют со снижением частоты раковых заболеваний. При обследовании больных СПИДом, с гипоиммуноглобулинемией и онкологической патологией выявлено угнетение иммунных реакций, что связано с понижением содержания гистамина в крови и количества H₂-рецепторов.

Гистамин, воздействуя на H₂-Рц, повышает уровень внутриклеточного цАМФ, тормозит дегрануляцию базофилов и тучных клеток и высвобождение эндогенного гистамина и других медиаторов; посредством обратной связи понижает ответ клеток-мишеней на разрешение антигеном.

Гистаминорецепторы на Т-Лф представлены в основном H₂-типом. Воздействуя на Т-Лф, гистамин вызывает высвобождение факторов, тормозящих или усиливающих иммунный ответ. Гистамин тормозит функции Т-лимфоцитов, активируя H₂-Рц Т-Лф-супрессоров, которые выделяют гистаминсупрессирующий фактор.

Исследуя лимфоциты 205 больных, страдающих поллинозом и atopической бронхиальной астмой, Н.М. Бережная и соавт. [5] показали, что гистамин при atopии оказывает разнообразное иммуномодулирующее действие на всех уровнях (клеточном, субклеточном, молекулярном).

Д.С. Коростовцев [9] теоретически обосновал применение гистамина, в частности, при терапии заболеваний, сопровождающихся воспалением и хронической гипоксией. Курсовое использование малых, близких физиологическим, доз гистамина формирует у сенсibilизированных животных и больных людей устойчивость к гипоксии и выбросу из клеток биологически активных веществ. Действие гистамина осуществляется через активацию H₂-Рц и повышение уровня цАМФ.

А.Д. Зисельсон и Т.В. Волокитина [7] проводили ингаляции гистамина 27 детям с atopической астмой. К концу курса лечения сформировалась толерантность к гистамину и ни у одного ребенка не возникали бронхokonстрикторные реакции. Ингаляции гистамина при терапии 500 больных бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, atopией, крапивницей и отеком Квинке применял F. Ravikovich [21]. Неполная, но довольно стойкая ремиссия сохранялась в течение трех лет в 80 % случаев.

Высокую эффективность гистаминотерапии наблюдал С.Н. Борисевич [3] при холодовой крапивнице и отеке Квинке. После проведенного курса лечения (25-30 инъекций) отличный результат отмечен у 21 и хороший у 10 из 32 больных.

В.В. Чернин и В.Н. Быстров [14] применяли малые дозы гистамина (по 0,1 мл 0,1 % гистамина дигидрохлорида) подкожно в комплексном лечении больных с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. У 27 из 30 больных зажила язва, нормализовался обмен гистамина, исчезли диспепсические расстройства и болевой синдром. Авторы опирались на сообщение А.С. Кобызева и Л.С. Коган (1941), которые с успехом применили малые дозы гистамина в лечении больных с рецидивами язвенной болезни желудка.

Изложенный материал свидетельствует, что гистамин, с одной стороны, является важнейшим медиатором гиперчувствительности немедленного типа и в значительной степени определяет клиническую картину аллергического заболевания, а с другой стороны, многими исследователями показаны его иммуно- и аллергомодулирующие свойства, степень проявления которых зависит от используемой дозы гистамина, места приложения, времени, продолжительности действия и прочих моментов.

Механизм действия комбинированных антиаллергических иммуноглобулиновых препаратов (гистаглобулин, тригистаглобулин, гистасеротоглобулин и др.) можно объяснить с позиции многовекторного воздействия на аллергический процесс. Ингредиенты, входящие в комбинированный препарат, воздействуют на разные звенья аллергического процесса и дополняют антиаллергический потенциал друг друга. Вместе они обеспечивают суммарный, достаточно высокий антиаллергический потенциал. При этом все ингредиенты должны быть совместимы и действовать в одном направлении - ограничения аллергической реакции.

Имуноглобулин человека в составе гистаглобулина обеспечивает основную часть иммуномодулирующего и антиаллергического действия. Он воздействует на иммунологическую и патохимическую стадии аллергической реакции, оказывая иммуномодулирующее влияние, конкурируя с аллергическими антителами за Fc_ε-рецепторы на клетках-мишенях, взаимодействуя с аллергическими антителами, понижая их сенсibilизирующую способность и нейтрализуя действие медиаторов аллергии.

Гистамин, воздействуя на H₂-Рц, повышает уровень внутриклеточного цАМФ с последующими иммуносупрессией, торможением дегрануляции тучных клеток и базофилов и выделения ими медиаторов аллергической реакции. Он угнетает образование антител, в том числе IgE-антител, пролиферацию

иммунокомпетентных клеток и выраженность гиперчувствительности замедленного типа.

Выпускаемый филиалом «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ противоаллергический препарат «Гистаглобулин» (Р № ЛС-001236; ФСП 42-0504-6730-05) по внешнему виду представляет собой сухую белую пористую массу.

В одной ампуле (дозе) содержится 12 мг иммуноглобулина человека нормального, 0,0002 мг гистамина дигидрохлорида и 16 мг натрия тиосульфата. Перед применением содержимое ампулы растворяют в течение двух минут в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Образуется бесцветная прозрачная жидкость.

Препарат не содержит консерванта и антибиотиков, в нем отсутствуют антитела к вирусу иммунодефицита человека первого и второго типов и поверхностный антиген вируса гепатита В.

Активный реагент препарата – комплекс иммуноглобулина сыворотки крови человека и гистамина дигидрохлорида – оказывает полифункциональное противоаллергическое действие при аллергических заболеваниях.

Гистаглобулин используют при лечении взрослых и детей, страдающих аллергическими заболеваниями: хронической рецидивирующей крапивницей, аллергическими (атопическими) дерматитами и экземами, аллергическими формами мигрени, атопической бронхиальной астмой (при невозможности применения специфической терапии аллергенами), астматическим бронхитом, аллергической риносинусопатией, аллергическими конъюнктивитами, поллинозами (целесообразно применение до сезона цветения), рецидивирующими отеками Квинке (за исключением наследственных ангионевротических отеков). Препарат применяют во время ремиссии.

После растворения препарат вводят подкожно в верхнюю часть наружной поверхности плеча. Взрослым вводят по 2 мл, а детям в возрастающих дозировках, начиная с 0,1 мл для детей до 3 лет, с 0,3 мл для детей от 3 до 5 лет и с 0,5 мл для детей старше 5 лет. Для детей всех возрастных групп шаг дозы - 0,1 мл. В зависимости от тяжести аллергического процесса врач может устанавливать индивидуальную дозировку и начинать курс лечения с уменьшенных доз.

Лечение проводят курсами. Взрослым назначают по 4-10 инъекций с интервалом 3-4 суток, детям – по 4-6 инъекций с интервалом 4-7 суток.

При необходимости курсы лечения повторяют через 1-2 месяца для взрослых и не менее чем через 2 месяца для детей.

Как правило, побочные реакции на введение препарата отсутствуют. При первом введении у некоторых больных, чаще пожилого возраста, может наблюдаться легкое головокружение, незначительное и кратковременное обострение основного заболевания, что не является основанием для отказа от лечения. В редких случаях отмечаются небольшая гиперемия на месте инъекции и повышение температуры до 37,5 °С в течение первых суток после инъекции или обострение основного заболевания с реакциями общего типа (недомогание, головная боль). В зависимости от степени обострения удлиняют интервал между инъекциями и назначают симптоматическое лечение. При выраженных обострениях и общих реакциях (падение артериального давления, резкая слабость, тошнота, головокружение) лечение гистаглобулином прекращают.

Гистаглобулин не применяют при аллергических заболеваниях в фазе обострения; указаниях в анамнезе о возникновении аллергических реакций при введении иммуноглобулина человека и других препаратов крови; острых инфекционных заболеваниях; обострениях очагов хронической инфекции (тонзиллит, гайморит, бронхит, холецистит и пр.) – лечение гистаглобулином

проводят не ранее, чем через месяц после выздоровления или ремиссии; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гломерулонефрите, ревматизме – лечение проводят по достижении стойкой ремиссии; тяжелых заболеваниях нервной, кровяной и эндокринной систем; диффузных заболеваниях соединительной ткани, гипертонической болезни II-III степени; злокачественных новообразованиях; беременности.

Женщинам следует воздерживаться от применения препарата при менструациях, так как он может усилить кровотечение.

Выпускают препарат в комплектах – по 5 комплектов в пачке. Комплект состоит из 1 ампулы гистаглобулина и 1 ампулы растворителя – изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида.

Хранят препарат в сухом, защищенном от света, месте при температуре от 2 до 10 °С. Замораживание не допускается. Транспортируют при тех же условиях. Срок годности – 2 года.

Литература

- 1 Адо, А.Д. Общая аллергология (Руководство для врачей) / А.Д. Адо. – 2-е изд. – М. : Медицина, 1978. – 464 с.
- 2 Аллергические заболевания дыхательных путей / В.С. Мошкевич, Л.А. Царевская, Т.Н. Нурпеисов [и др.]. – Алма-Ата : Казахстан, 1984. – 280 с.
- 3 Борисевич, С.Н. Лечение холодовой крапивницы и отека Квинке гистамином / С.Н. Борисевич // Здравоохр. Белоруссии. – 1983. - № 7. – С. 65-67.
- 4 Бородин, Ю.П. Применение комбинации γ -глобулина с гистамином (гистаглобин) для лечения аллергических заболеваний / Ю.П. Бородин, А.Г. Егорова-Межевалова // Сов. мед. – 1963. - № 5. – С. 74-79.
- 5 Гистамин и дисбаланс системы иммунитета при атопии (клеточный, субклеточный и молекулярный уровни) / Н.М. Бережная, С.А. Котова, Л.П. Бобкова [и др.] // I Съезд иммунологов России : тез. докл. - Новосибирск, 1992. – С. 47-48.
- 6 Гольдштейн, М.А. Опыт гистаглобино-медикаментозной терапии различных заболеваний ЛОР-органов / М.А. Гольдштейн // Журн. ушных, нос. и горл. болезней. – 1972. - № 1. – С. 91-93.
- 7 Зисельсон, А.Д. Применение ингаляций гистамина в лечении бронхиальной астмы у детей / А.Д. Зисельсон, Т.В. Волокитина // Педиатрия. – 1983. - № 9. – С. 47-49.
- 8 Клинико-иммунологическая эффективность спленина, левамизола и гистаглобулина в комплексной терапии больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой / В.Н. Молотков, Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова [и др.] // Иммунология. – 1982. - № 3. – С. 74-78.
- 9 Коростовцев, Д.С. Теоретические обоснования возможности клинического применения гистамина в свете новых представлений о системе H_2 -рецепции и циклического АМФ / Д.С. Коростовцев // Вопр. охраны материнства. - 1978. – Т. 23, № 10. – С. 46-51.
- 10 Пирожник, Л.А. Анализ эффективности противорецидивного лечения больных язвенной болезнью препаратами крови и традиционными методами / Л.А. Пирожник, Г.М. Синицына, Т.А. Тестоедова // Казанский мед. журн. – 1989. – Т. 70, № 4. – С. 270-273.
- 11 Стригин, В.А. Антиаллергические иммуноглобулиновые препараты / В.А. Стригин, В.А. Трофимов, Р.Ш. Магазов. – Уфа : Гилем, 1997. – 141 с.
- 12 Стригина, О.И. Опыт лечения аллергической риносинусопатии гистаглобином / О.И. Стригина // Проблемы патологии в эксперименте и клинике / под ред. Т.В. Митиной. – М. : Медицина, 1974. – Т. 1. – С. 307-311.

- 13 Херинг, Л.Г. Лечение больных бронхиальной астмой гистаглобином / Л.Г. Херинг // Бронхиальная астма / под ред. А.Д. Адо и П.К. Булатова : тр. Всесоюз. конф. – М., 1969. – С. 280-281.
- 14 Чернин, В.В. Патогенетические основы применения гистамина и димедрола в комплексном лечении рецидива язвенной болезни / В.В. Чернин, В.Н. Быстров // Терап. архив. – 1981. – Т. 53, № 2. – С. 21-24.
- 15 Шевляков, Л.В. О лечении гистаглобином больных хронической крапивницей и профессиональными дерматозами / Л.В. Шевляков // Вестн. дерматол. – 1973. - № 2. – С. 62-63.
- 16 Binaghi, R.A. Influence of nonspecific γ -globulin on passive sensitization of the guinea pig / R.A. Binaghi, B.N. Halpern, P. Liacopoulos // Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions : II-nd Internat. Symp. on Immynopathology. - Basel, 1962. – P. 123-135.
- 17 Halpern, B.N. Protection against fatal anaphylactic shock with γ -globulins in guinea pigs and mice / B.N. Halpern, O.L. Frick // J. Immunol. – 1962. – Vol. 88, № 6. – P. 683-689.
- 18 Histaglobin. Histaglobin Triplex. Quality Criteria. – Schweiz : Biobasal A.G., 1991.
- 19 Mongar, J.L. Inhibition by γ -globulin of passively sensitization in vitro / J.L. Mongar, H.O. Schild // J. Physiol. (London). – 1959. – Vol. 145. – P. 46-47.
- 20 Parrot, J.-L. Le pouvoir histaminopexique du plasma sanguine chez l 'homme normal et chez l 'homme allergique / J.-L. Parrot // III Intern. Allergol. Congress : Rapports. - Paris, 1958. – P. 411-431.
- 21 Ravikovich, F. Histaminotherapy in allergy / F. Ravikovich // Allergologie. – 1989. – Sondernum. Abstr. – P. 108-109.
- 22 Redner, B. Effects of minute doses of gamma globulin in children with active allergic manifestations / B. Redner, H. Markow // J. Amer. Med. Assoc. – 1963. – Vol. 185, № 9. – P. 692-695.
- 23 Roy, D.C. Histaglobin in nasobronchial allergy / D.C. Roy, S.K. Agarwall // Antiseptic. – 1989. – Vol. 86, № 2. – P. 13-14.
- 24 Stanciu, L. Immunomodulation by histamine / L. Stanciu // Ann. Biol. Clin. – 1990. – Vol. 48, № 9. – P. 623-625.