

## Опыт применения мембраностабилизаторов и антигипоксантов при псевдоаллергических реакциях (клиническое наблюдение)

Т.А. СЕРГЕЕВА<sup>1,2</sup>, Т.А. ЖИГАНОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГОУ ВФО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, 199034; <sup>2</sup>ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия, 194017; <sup>3</sup>СПбГБУЗ «Психоневрологический диспансер №5», Санкт-Петербург, Россия, 195176

Представлено клиническое наблюдение псевдоаллергической реакции по типу генерализованной крапивницы. Обсуждены вопросы терапии псевдоаллергических реакций с применением мембраностабилизаторов и антигипоксантов с целью нормализации функции диаминооксидазы.

*Ключевые слова:* псевдоаллергическая реакция, гистамин, диаминооксидаза, Ремаксол.

## Experience in administration of membrane stabilizers and antihypoxants in patients with pseudoallergic reactions (clinical case)

T.A. SERGEEVA, T.A. ZHIGANOVA

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, 199034; St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, 194017; Psychoneurological Dispensary №5, St. Petersburg, Russia, 195176

We report the clinical case of pseudoallergic reaction in the form of generalized urticaria. We discuss the issues of therapy of pseudoallergic reactions using membrane stabilizers and antihypoxants in order to normalize diamine oxidase function.

*Keywords:* pseudoallergic reaction, histamine, diamine oxidase, Remaxol.

Многие не раз задавались вопросом: почему «аллергия налицо», а проводимые тесты на аллергены отрицательные и аллерген не выявлен? Отрицательные аллергологические тесты могут быть связаны с наличием псевдоаллергии, когда псевдоаллергические реакции протекают без участия антител. В этом случае лекарственные вещества (тубокурарин, морфин) или пищевые продукты (арахис) вызывают массивное высвобождение гистамина.

К псевдоаллергическим процессам следует относить только те, в развитии которых ведущую роль играют медиаторы, участвующие и в патохимической стадии истинных аллергических реакций.

Если после приема пищи или введения лекарства развивается аллергическая реакция (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм и др.), а методами специфической диагностики не удается выявить участие иммунных механизмов, при этом результаты биохимических исследований показывают увеличение в плазме крови уровня гистамина, то такую реакцию можно считать псевдоаллергической. В таком случае говорят об отсутствии толерантности к

гистамину (ОТГ), наблюдающееся у 1% населения различных стран (до 80% из которых составляют женщины среднего возраста) [1]. При этом схожесть проявления истинной аллергии и ложной объясняется тем, что гистамин и другие медиаторы, участвующие в реализации псевдоаллергических реакций, те же, что и при реальной пищевой аллергии.

Гистамин синтезируется из аминокислоты гистидина путем декарбоксилирования. Реакцию катализирует декарбоксилаза, коферментом которой является пиридоксальфосфат (витамин В<sub>6</sub>). Гистамин может выделяться не только при дегрануляции тучных клеток в результате взаимодействия иммуноглобулинов IgE с аллергеном на поверхности тучных клеток, но и вследствие дегрануляции тучных клеток под действием: лекарственных препаратов (табл. 1), продуктов питания (табл. 2), химических и физических воздействий (холод), гипоксии.

ОТГ может быть вызвано дисбалансом между синтезом и разрушением этого амина. Гистамин может метаболизироваться двумя путями: путем окис-

**Таблица 1.** Препараты, в наибольшей степени стимулирующие высвобождение гистамина или ингибирование ДАО (по Vlieg—Boersta, 2005)

Класс лекарственных препаратов	Активные субстанции
Рентгеноконтрастные вещества	—
Миорелаксанты	Панкуроний, тубокурарин, алкуроний
Средства для наркоза	Тиопентал натрия
Анальгетики	Морфин, метамизол натрия, диклофенак
Антигипотензивные	Добутамин
Антигипертензивные	Верапамил, дигидралазин, алпронолол
Диуретики	Амилорид
Прокинетики	Метоклопрамид
Антибиотики и антими- кробные средства	Цефуроксим, цефотетан, изони- азид, клавулановая кислота, хло- рохин, ацикловир, полимиксин
Муколитики	Ацетилцистеин, амброксол
Бронхолитики	Аминофиллин
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Циметидин
Цитостатики	Циклофосфамид
Антидепрессанты	Амитриптилин

лительного дезаминирования с участием диамино-оксидазы (ДАО) (ранее известная как гистаминаза) и путем метилирования с участием гистамин-N-метилтрансферазы (HNMT).

ДАО — фермент, ответственный за разрушение внеклеточного гистамина, коферментом которого является никотинамид; HNMT инактивирует гистамин только внутриклеточно (например, в клетках печени) [2].

Фермент ДАО играет важную роль в распаде поступающего в организм гистамина. Недостаточная его активность может привести к описанным ниже симптомам (табл. 3) при употреблении продуктов, богатых гистамином, приеме алкоголя или лекарств, способствующих высвобождению гистамина или блокирующих ДАО [3].

Избыток гистамина может вызывать проблемы у многих людей, особенно пожилого возраста или лиц, принимающих одновременно несколько лекарственных препаратов, в зависимости от их способности переносить различное количество гистамина. Количество гистамина, при котором человек начинает ощущать неприятные симптомы, называется пороговым уровнем. Непереносимость гистамина (вызывается избытком выделения или поступления гистамина) возникает в случаях, когда уровень гистамина в организме превышает этот порог и определяется способностью человека разрушить этот избыток гистамина.

Поскольку ДАО — основной фермент, участвующий в метаболизме гистамина, этот фермент может легко снизить возникший избыток гистамина,

но в тех случаях, когда возникает дисбаланс, за счет снижения активности ДАО [4].

Превышение индивидуального порога толерантности к гистамину приводит к проявлению гистаминсвязанных симптомов, выраженность которых зависит от дозы. У больных с синдромом ОТГ даже небольшое количество гистамина приводит к ряду нежелательных симптомов (анафилактический шок, крапивница, зуд кожи, бронхоспазм, головная боль, артериальная гипотензия и т.д.) [5—9].

Уменьшение активности ДАО также может наблюдаться у больных с хронической почечной недостаточностью, вирусными гепатитами, циррозом печени, лекарственными гепатитами, хронической крапивницей — типичными гистамин-ассоциированными заболеваниями с пониженной толерантностью к эндогенному гистамину. При подозрении на ОТГ показано определение ДАО в сыворотке крови [10—12].

*Описание клинического случая*

Под нашим наблюдением находилась пациентка Б., 78 лет, которая была госпитализирована 06.09.16 в ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук» (по направлению участкового терапевта) с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, неконтролируемые подъемы артериального давления (АД), ощущение жжения за грудиной с иррадиацией болей в область сердца, в область левой лопатки и левого плечевого сустава, усиливающиеся в течение последней недели с момента обращения к терапевту. Отмечает периодические подъемы тем-

**Таблица 2.** Продукты с высокой гистаминолиберирующей активностью (по Vlieg—Boersta, 2005)

Происхождение пищевых продуктов	Перечень продуктов
Растительное	Цитрусовые, папайя, клубника, ананас, орехи, помидоры, шпинат, шоколад
Животное	Рыба, моллюски, свинина, яичный белок
Прочее	Пищевые добавки, газированные воды, специи

**Таблица 3.** Основные клинические симптомы отсутствия толерантности к гистамину

Орган	Симптомы
Кожа	Крапивница, зуд
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота/рвота, боль в животе, метеоризм, диарея
Центральная нервная система	Головная боль, головокружение
Сердечно-сосудистая система	Гипотония, тахикардия
Дыхательная система	Заложенность носа, ринорея
Мочеполовая система	Дисменорея

# РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ



## РЕМАКСОЛ®

защищен патентом. производится по GMP

## КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Комплексно решает проблемы гепатопротекции
- Эффективен при широком спектре заболеваний печени
- Быстро нормализует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных
- Сокращает сроки лечения



г. София, ул. "Славия" №100  
тел. (+359) 02 978 99 00  
www.polysan.bg, info@polysan.bg

пературы до 37,2 °С. На ЭКГ: диффузные изменения реполяризации, более выраженные в боковой стенке.

07.09.16 пациентка была осмотрена неврологом. Был поставлен диагноз: цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с двусторонней пирамидной симптоматикой, умеренным вестибулоатактическим синдромом. Распространенные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника с вертебральным и распространенным мышечно-тоническим и нейродистрофическим синдромами. Спондилогенная торакалгия. К плановой терапии дополнительно были назначены инъекции мильгаммы и мидокалм в таблетках по 150 мг 3 раза в сутки.

09.09.16 — интенсивный торакальный болевой синдром, имеющий место в течение последних 3—5 дней, реализовался типичными герпетическими высыпаниями в области левой молочной железы и в области проекции грудных позвонков Th<sub>VII</sub>—Th<sub>VIII</sub> слева. Проводилась противогерпетическая терапия ацикловиром по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 сут с 4-часовыми интервалами в течение дня и с 8-часовым интервалом на ночь. Для устранения нейропатической боли применяли финлепсин по 200 мг 2 раза в сутки. Местно использовали мазь ацикловира, 1% раствор бриллиантового зеленого.

На фоне проводимой терапии отмечалась стойкая положительная динамика уровня АД, герпетические проявления инфекции перешли в стадию разрешения. Возросла толерантность к физическим нагрузкам. Боль в сердце прекратилась.

Спустя 6 дней, 15.09.16, больная начала отмечать кожный зуд, покраснение кожи лица, чувство жара. Была назначена инъекция хлоропирамина и диазолин перорально.

На следующий день, 16.09.16, появились явления генерализованной крапивницы. Было назначено: внутривенно 30% раствор натрия тиосульфата в объеме 10 мл, в дальнейшем прием этого препарата внутрь в виде 2% раствора, а также *Ремаксол* внутривенно капельно по 400 мл/сут в течение 3 сут. На фоне проводимой терапии отмечалась полная регрессия кожных проявлений и зуда.

## Обсуждение

Основой лечения указанных категорий пациентов с синдромом ОТГ является ограничение поступления экзогенного гистамина путем соблюдения строгой безгистаминовой диеты. Для нормализации функции ДАО необходимо назначение пациентам препаратов мембраностабилизаторов и антигипоксантов [13].

Функционирование ряда антиоксидантных систем напрямую зависит от уровня восстановленного

глутатиона в клетке и общего фонда восстановленных эквивалентов никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН). По этой причине наиболее эффективным путем коррекции является:

- 1) стимуляция НАД-зависимого окисления;
- 2) подавление процессов свободнорадикального окисления в клетке [14].

*Ремаксол* (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) — инфузионный гепатотропный препарат, содержащий в своем составе в качестве специфических компонентов сукцинат, метионин, рибоксин и никотинамид [15].

Этот препарат представляет метаболическую композицию благодаря входящему в его состав ряду с янтарной кислотой метионину.

Метионин участвует в трех типах биохимических реакций:

- 1) реакции трансметилирования (важный этап синтеза фосфолипидов—фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию);
- 2) реакции транссульфурирования (синтез глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта);
- 3) синтеза полиаминов (предшественников других тиоловых соединений).

Препарат активирует окислительно-восстановительные процессы в гепатоцитах, снижая их разрушение, что проявляется нормализацией уровня маркеров цитолиза (аланин- и аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза).

Никотинамид увеличивает активность НАДН и НАДФН-зависимых ферментов, которым является ДАО.

Это является основанием для изучения *Ремаксол* при синдроме ОТГ в качестве антигипоксантного, мембраностабилизирующего и гепатопротекторного средства.

## Заключение

Синдром ОТГ до сих пор мало изучен в России, поэтому требуется проведение дальнейших исследований данной проблемы со стороны врачей различного профиля и поиска патогенетического лечения.

Никотинамид, входящий в состав *Ремаксол*, увеличивает активность НАДН- и НАДФН-зависимых ферментов, которым является ДАО. Таким образом, можно предположить, что препарат будет уменьшать выраженность ОТГ. Повышение содержания восстановленного глутатиона может уменьшать выраженность симптомов, вызванных гистамином (повышение проницаемости мембран эндотелия).

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jarisch R, Gotz M, Hemmer W, Missbichler A, Raithel M, Wantke F. *Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. 2 ed. Stuttgart—New York: Georg Thieme Verlag. 2004.
2. Bieganski T, Kusche J, Lorenz W, Hesterberg R, Stahlknecht CD, Feussner KD. Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochim Biophys Acta*. 1983;756:196-203.
3. Sattler J, Lorenz W. Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J. Neural Transm Suppl*. 1990;32:291-314.
4. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie*. 2005;28:84-91.
5. Wantke F, Gotz M, Jarisch R: The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc*. 1994;15:27-32.
6. Schwelberger H.G. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A., editor: *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest: Spring Med Publishing 2004; 43-52.
7. Matek M, Baenkler HW, Jorde W, Hahn EG. Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;108:127-133.
8. Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;110:7-12.
9. Raithel M, Kufner M, Ulrich P, Hahn EG. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res*. 1999;48(Suppl. 1):S75-S76.
10. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions*. 1990;30:267-270.
11. Petersen J, Drasche A, Raithel M, Schwelberger H.. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm Res*. 2003;52(Suppl. 1):S69-S870.
12. Schwelberger HG, Drasche A, Petersen J, Raithel M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: from small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res*. 2003;52(Suppl. 1):S71-S73.
13. Наумова О.А. Синдром низкой толерантности к гистамину. Ч. I. *Дитячий лікар*. 2013;3(24):44-50.
14. Козлов В.К., Радченко В.Г., Стельмах В.В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Терапевтический архив*. 2011;2:67-71.
15. Мищенко С.В., Гилей А.Ю., Михеев Е.Ю., Гизатулин Э.Я., Орлов Ю.П. Случай благоприятного исхода потенциально смертельного острого отравления парацетамолом. *Клиническая медицина*. 2011;4:67-68.