

Пищевая непереносимость гистамина

заведующий кафедрой педиатрии №2 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.
ГОРЬКОГО, д.м.н., профессор **Налетов А.В.**

Определение

- **Пищевая непереносимость (ПН)** – патологическое состояние, при котором появление клинических симптомов вызвано неиммунологическими реакциями на пищу вследствие:
 - фармакологических эффектов самих пищевых продуктов;
 - дефектов ферментов и/или транспортеров.



Определение

- **Пищевая аллергия (ПА)** – патологическое состояние, при котором появление клинических симптомов при употреблении продуктов питания обусловлено иммунными механизмами:
 - специфические IgE-опосредованные реакции,
 - не IgE-опосредованный клеточный иммунный ответ,
 - сочетание данных механизмов – реакции смешанного типа.



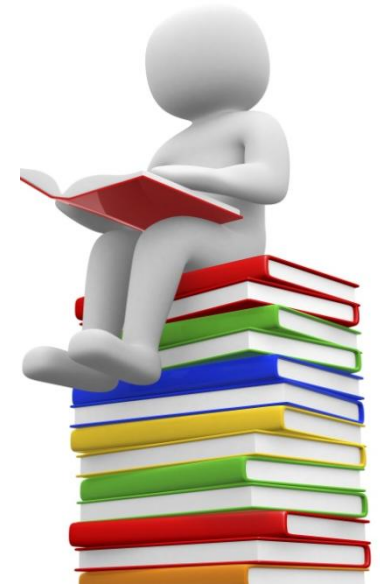
Определение

- **Пищевая гиперчувствительность** – общий термин, использующийся для описания любой патологической реакции на пищевые продукты и компоненты пищи, независимо от механизмов, лежащих в их основе.



Эпидемиология

- Распространенность **непереносимости отдельных компонентов пищи** достигает до **20%** в общей популяции, что значительно превышает частоту выявляемости **пищевой аллергии** – до **5 %** в общей популяции.
- Наиболее часто жалобы на непереносимость тех или иных продуктов предъявляют пациенты с функциональными нарушениями ЖКТ, прежде всего, с синдромом раздраженной толстой кишки (СРК).



ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИСЯ В ПИЦЕ

- В пище может присутствовать ряд химических веществ с потенциальной фармакологической активностью, которые могут быть причиной появления клинической симптоматики;
- К наиболее частым клиническим проявлениям относятся **гастроинтестинальные симптомы**, однако патогенетические механизмы, лежащие в основе их возникновения, до конца не изучены.
- Предполагается, что они реализуются через влияние на нейроэндокринную систему ЖКТ.

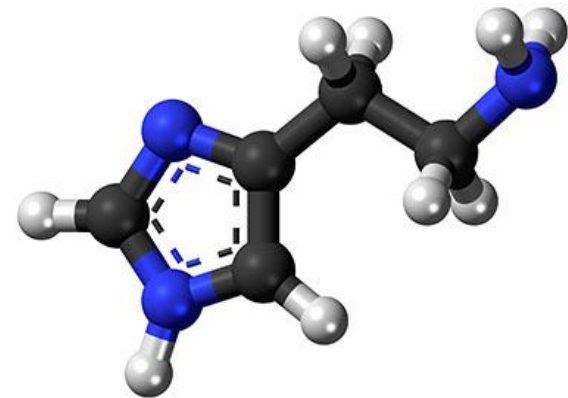


ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИСЯ В ПИЩЕ

- ❖ **салицилаты** (*кофе, чай, зеленые яблоки, банан, лимон, нектарин, сливы, виноград, грейпфрут, помидор, морковь, огурец, горох, зелень и специи*) – стимуляция тучных клеток с избыточной продукцией метаболитов лейкотриенов, развитием провоспалительных реакций и сокращением гладких мышц.
- ❖ **вазоактивные амины (например, гистамин)** (*вино, пиво, зрелые сыры, вяленые и мясные продукты, рыбные консервы*) – стимуляция тучных клеток с избыточной продукцией метаболитов лейкотриенов с развитием провоспалительных реакций и сокращением гладких мышц;
- ❖ **глутаматы (например, глутамат натрия)** (*помидоры, сыр, бульонные кубики, дрожжевой экстракт*) – механизм действия точно не известен;
- ❖ **кофеин** (*кофе, чай, шоколад, напитки, содержащие колу, напитки с кофеином*) – стимулирует ЦНС и увеличивает секрецию желудочного сока и двигательную активность толстой кишки, возможно, за счет нейроэндокринных гормонов желудочно-кишечного тракта (холецистокинина, экзорфина, гастрина или мотилина).

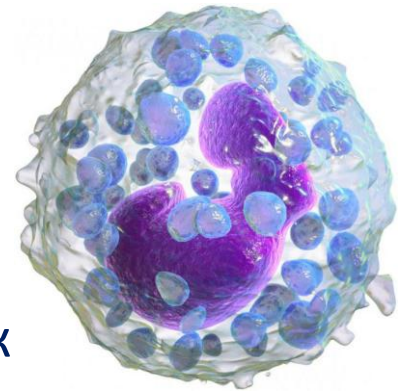
Гистамин

- **Гистамин** является биогенным амином, имеющим молекулярную формулу $C_5H_9N_3$ – является важнейшим медиатором аллергических реакций немедленного типа и псевдоаллергических реакций.
- Первые описания гистамина принадлежат Генри Халлет Дейлу и датируются 1910 годом, а в 1932 году гистамин стал рассматриваться в качестве вещества, участвующего в каскаде аллергических реакций.
- Гистамин синтезируется из аминокислоты гистидина в результате ее декарбоксилирования.



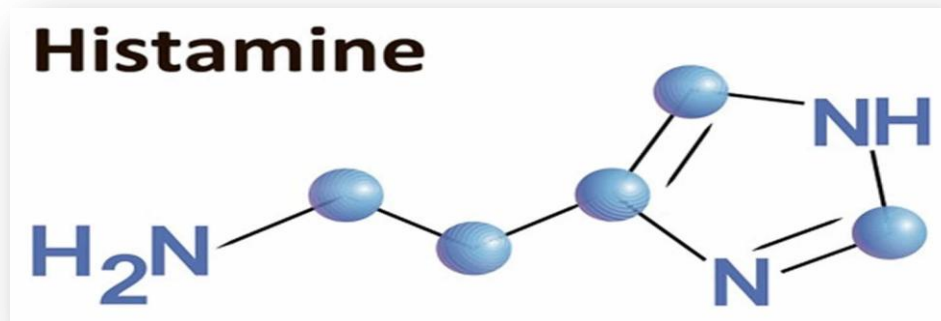
Гистамин

- Наибольшее количество гистамина находится в резидентных лейкоцитах – тучных клетках.
- В условиях присутствия в макроорганизме чужеродных антигенов тучные клетки синтезируют большое количество гистамина.
- Также гистамин определяется в базофилах и тромбоцитах, где он хранится во внутриклеточных пузырьках.
- Дегрануляция тучной клетки может осуществляться как IgE-опосредованная реакция, так и происходить вне зависимости от IgE.
- Симптомами высвобождения гистамина могут быть кожный зуд, покраснение кожи, бронхоспазм, ринорея.
- **Нередко признаком высвобождения гистамина выступает угрожающий жизни человека анафилактический шок.**



Распад гистамина

- Разрушение избыточного количества внеклеточного гистамина осуществляется под влиянием секреторного белка **диаминоксидазы (DAO)** и **моноаминоксидазы (MAO)**.
- Внутриклеточный гистамин разрушается цитозольным белком **HNMT (гистамин-N-метил-трансферазой)**.
- Недостаточность фермента DAO и белка HNMT приводит к возникновению **псевдоаллергической реакции** в ответ на прием различных продуктов питания, алкоголя или лекарственных веществ



Гистаминовые рецепторы

- Весь спектр биологических эффектов гистамина является следствием активации специфических рецепторов гистамина, расположенных во всех тканях организма.
- При активации **H1-рецепторов** возникает спазм гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева, повышается сосудистая проницаемость, уменьшается скорость проведения импульсов в AV-узле, появляется кожный зуд.

Jutel M. et al. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy. 2009; 39(12): 1786–1800

- Проявлением активации **H2-рецепторов** гистамина являются усиление секреции соляной кислоты желудком, расслабление бронхов, увеличение производства катехоламинов.
- Воздействие гистамина на ЖКТ приводит к возникновению болей в животе без четкой локализации, усиленного газообразования в кишечнике, диареи.

Alhazzani W. et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Critical care medicine. 2013; 41(3): 693–705

Гистаминовые рецепторы

- Влияние на **H3-рецепторы** приводит к нарушению фаз сна и бодрствования, развитию головной боли, рвоты центрального генеза, повышению или снижению температуры тела, нарушению памяти и ментальных функций организма, изменению аппетита.

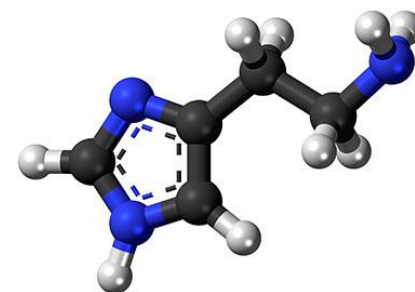
Ellenbroek B. A., Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. Trends Neurosci. 2014; 37(4): 191–195

- Менее всего изучены **H4-рецепторы**.
- Расположены преимущественно в мононуклерных клетках крови, вилочковой железе, костном мозге, селезенке, кишечнике, печени и легких.

Zampeli E., Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. British Journal of Pharmacology. 2009; 157(1): 24–33

Пищевая непереносимость гистамина

- Основной причиной непереносимости гистамина является дефицит фермента **DAO**, который отвечает за внеклеточную биотрансформацию гистамина.
- Причинами недостаточного синтеза DAO может быть наличие заболеваний ЖКТ, влекущих за собой повреждение энтероцитов.
- Некоторые биогенные амины, алкогольные напитки и различные лекарственные средства способны конкурентно ингибировать расщепление гистамина ферментом DAO.
- Клинические проявления:
 - **кожные покровы**: эритема, зуд, крапивница;
 - **желудочно-кишечный тракт**: метеоризм, абдоминальный болевой синдром (колики), диарея;
 - **респираторная система**: заложенность носа, ринорея, бронхообструкция;
 - **сердечно-сосудистая система**: ↓ АД, ↑ АД, аритмия.



Приобретенная непереносимость гистамина

- **Приобретенная непереносимость гистамина** связана с приемом медикаментов, ингибирующих DAO; является обратимой и исчезает с отменой приема веществ, влияющих на степень активности DAO.
- Ряд лекарственных веществ способен инактивировать фермент **DAO** или увеличивать высвобождение эндогенного гистамина:
 - опиаты (морфин),
 - радио- и рентгенконтрастные вещества,
 - общие анестетики и миорелаксанты (панкурониум, тубокурарин, тиопентал натрия),
 - ненаркотические анальгетики,
 - плазмозаменители, белковые препараты,
 - антибиотики (цефалоспорины, ванкомицин),
 - спазмолитик (но-шпа, атропин),
 - добутамин, верапамил, метоклопрамид, изониазид, ацетилцистеин, аминофиллин, циклофосфамид, амитриптилин...

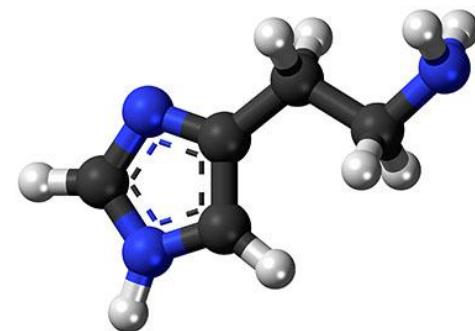
Врожденная непереносимость гистамина

- **Врожденная непереносимость гистамина** является следствием наличия генетических дефектов, препятствующих расщеплению гистамина.
- Воспалительные и опухолевые заболевания ЖКТ (доброкачественные и злокачественные), аллергическая энтеропатия, спру, болезнь Крона, язвенный колит выступают предикторами возникновения генетической DAO-ассоциированной предрасположенности к появлению у пациента синдрома низкой резистентности к гистамину.

Petersen J. et al. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. Inflamm Res. 2003; 52(0): 69–70

Пищевая непереносимость гистамина

- Выраженность клинической симптоматики определяется количеством содержащегося в крови гистамина.
- Даже небольшое повышение концентрации гистамина выше нормы приводит к вазодилатации, повышенной секреции желудочного сока, продукции муцина и сокращению гладких мышц, что объясняет появление гастроинтестинальных симптомов, таких как **диспепсия, вздутие живота и болевой абдоминальный синдром**.
- Дальнейшее повышение концентрации приводит к **тахикардии, аритмиям и кожным реакциям**.
- Может наблюдаться **гипотензия, бронхоспазм** и, при быстром повышении концентрации гистамина, **шок** или **остановка сердца**.

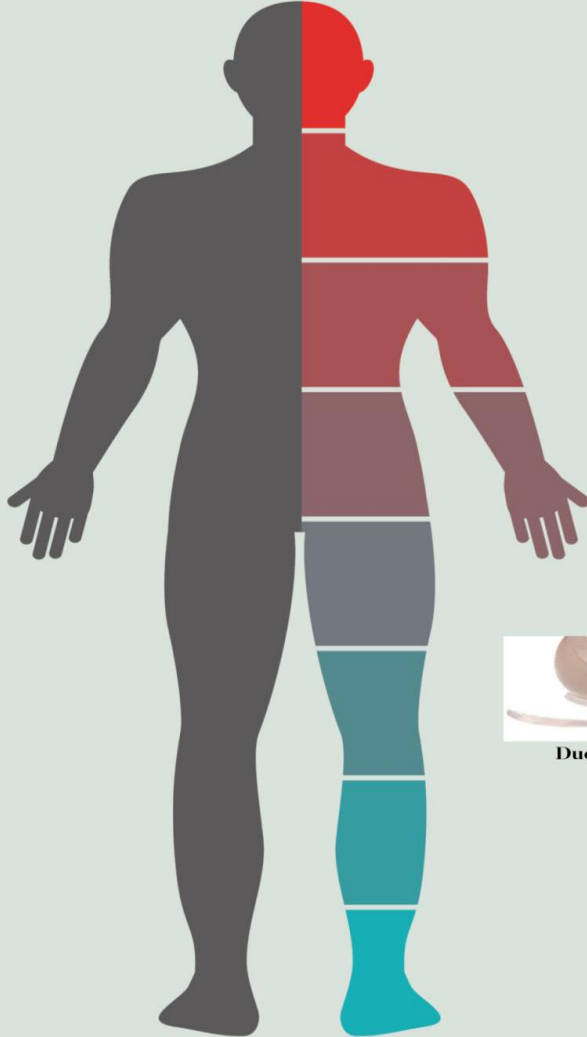


Продукты

- Концентрация гистамина в продуктах питания тем выше, чем дольше возможный срок хранения пищи.
- На первое место по содержанию гистамина выходят высоко белковые продукты – морская рыба, молочные продукты (твердые сорта сыра, белок куриного яйца) свинина, колбасы, сосиски, мясные сырокопченые изделия.
- Овощи с наибольшим содержанием гистамина – квашенная капуста, шпинат, баклажаны.
- Некоторые фрукты (цитрусовые, папайя, ананасы, помидоры, клубника) способны вызывать высвобождение эндогенного гистамина.
- Большие концентрации гистамина отмечены в красном вине, пиве, орехах, шоколаде, специях.



30 Low Histamine Foods With Healthy Fats



VEGETABLES



Broccoli



Cabbage



Capers



Cauliflower



Cos Lettuce



Firm Avocado



Onions



Zucchini

SPROUTS



Alfalfa Sprouts



Broccoli Sprouts



Radish Sprouts

HERBS



Basil



Marjoram



Oregano



Tarragon

PROTEIN



Duck Eggs



Grass Fed Chicken



Grass Fed Duck



Grass Fed Lamb



Grass Fed Veal



White Flesh Fish

FATS



Coconut Oil



Ghee



Hemp Oil



Macadamia Oil



Olive Oil

NUTS & SEEDS



Cashews



Chia Seeds



Hemp Seeds



Macadamia Nuts

Клинические проявления непереносимости гистамина

- Кожные симптомы: эритема на лице, кожный зуд, сыпь на теле,
- Бронхолегочные: бронхообструкция,
- Сердечно-сосудистая система: головокружение, тахикардия, озноб, перепады АД, аритмия;
- ЖКТ: боль в животе, метеоризм, тошнота;
- Влияние на психику: тревога, беспокойство, нервная астения, головная боль, нарушение сна, усталость, слабость, повышенная утомляемость, избыточное возбуждение.

Диагностика

- Необходимо исключить IgE-опосредованный механизм развития аллергической реакции (определение специфических IgE в сыворотке крови, проведение аллергопроб).
- При подозрении на пищевую непереносимость рекомендовано определение уровня активности фермента DAO в крови.
- Достаточно точным способом определения активности DAO является биопсия кишечника, но данный метод имеет свои недостатки из-за наличия ограничений его использования.
- Метод DHIT деградации гистамина. Для реализации данного метода исследования необходим забор сыворотки крови пациента:
 - нормальные уровни активности фермента DAO – не более 80 HDU/мл,
 - показатель DAO от 40 до 80 HDU/мл - снижение активности,
 - ниже 40 HDU/мл – резкое снижения активности фермента.

Диагностика

- В настоящее время стал популярным прик-тест с гистамином (Тест Гистамин 50).
- Для его осуществления необходимо нанести на кожу предплечья после скарификации 1% раствор гистамина. В месте скарификации отмечают появление папулы, размер которой меняется в течение 50 минут.
- Размер папулы более 5 мм можно трактовать как положительный (говорит о низкой активности фермента DAO).
- Важнейшими плюсами данного метода исследования являются его простота и безопасность, а также возможность оценки результатов в динамике.
- Данный метод определения уровня активности DAO можно проводить один раз в месяц на протяжении 6–10 месяцев пациентам, находящимся на безгистаминовой диете.

Music E. et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125(9–10): 239–243

Kohn J. B. Is There a Diet for Histamine Intolerance? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2014; 114(11): 1860

Лечение непереносимости гистамина

- Ограничение поступления в организм гистамина из внешней среды.
- Необходимо соблюдение диеты, исключающей употребление продуктов, содержащих высокие концентрации гистамина.
- Даже 3 месяца соблюдения диеты с ограничением гистамина привело к положительному эффекту у большинства пациентов.

San Mauro Martin I., Brachero S., Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. Allergologia et Immunopathologia. 2016; 44(5): 475–483

- Увеличение активности фермента DAO можно добиться с помощью употребления аскорбиновой кислоты, пиридоксина, цинка, магния и меди.

Kofler L. et al. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. ISRN Allergy. 2011: 1–5

- Также возможна заместительная терапия препаратами, содержащими DAO. На территории Российской Федерации зарегистрирован препарат HistDAO, который является биологически активной добавкой, увеличивающей распад гистамина за счет повышения эндогенного DAO в ЖКТ.
- Рассматривается эффективность применения H1- и H2- блокаторов гистамина.

- **Благодарю за внимание!**

