



О.А. Наумова

О.А. Наумова
 Центр алергических заболеваний
 верхних дыхательных путей
 Институт отоларингологии
 имени проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины

Синдром низкой толерантности к гистамину

Обзор литературных данных
 Часть I

Пациенты, обращаясь к врачу, часто жалуются на головную боль, насморк, гиперемия кожи, диарею, тахикардию или аритмию, развивающиеся после употребления определенных пищевых продуктов. Поскольку эти симптомы часто характерны для аллергических заболеваний, то пациентам обычно назначается аллергологическое обследование. Так как его результаты часто оказываются отрицательными, что не характерно для IgE-опосредованных иммунных реакций, в таких случаях можно предположить отсутствие толерантности к гистамину (ОТГ), наблюдающееся у 1% населения различных стран мира [1]. Ниже приведен обзор возможных этиологических факторов этого часто не диагностируемого состояния, которое проявляется разнообразной клинической симптоматикой, относительно легко поддается лечению, что сопровождается повышением качества жизни пациентов. В связи с этим в рамках данной статьи мы остановимся на особенностях этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома низкой толерантности к гистамину (СНТГ).

Этиопатогенез СНТГ

Гистамин (2-[4-имидазолил] этиламин) впервые был описан в качестве эндогенного вещества в 1910 г., а в качестве медиатора аллергических реакций — в 1932 г. Гистамин является биогенным амином, который синтезируется из аминокислоты гистидина с участием кофермента пиридоксальфосфата (производное витамина B₆) и фермента L-гистидиндекарбоксилазы (HDC). Он вырабатывается в тучных клетках, базофилах, тромбоцитах и некоторых нейронах, где находится внутриклеточно в пузырьках и выделяется при стимуляции.

Гистамин является мощным медиатором ряда биологических реакций. В дополнение к дегрануляции тучных клеток, которая осуществляется через связывание антител класса IgE на поверхности клеток после связывания ими аллергена, выделение гистамина может происходить независимо от IgE. IgE-независимое высвобождение гистамина регулируется циклическими нуклеотидами цАМФ и цГМФ, которые выступают в качестве вторичных мессенджеров. Триггеры, такие как гистамин или β-адренергическая стимуляция, повышают концентрацию цАМФ, которая ингибирует дегрануляцию тучных клеток путем отрицательной обратной связи. Высвобождение гистамина увеличивается при действии раздражителей, которые снижают концентрацию цАМФ (α-адренергических и холинергических), определенных цитокинов, высвобождающихся при воспалении, а также связывании комплемент-факторов C5a и C3a дополнительными рецепторами тучных клеток. Такими «неаллергическими» факторами, высвобождающими гистамин, могут быть лекарственные препараты, продукты питания, химические и физические агенты, гипоксия, нейропептиды или ферменты, например фосфолипаза.

В обобщенном виде процесс образования гистамина и последующий его метаболизм приведены на рис. 1.

ОТГ основано на дисбалансе между синтезом и разрушением гистамина.

DAO является секреторным белком, ответственным за разрушение внеклеточного гистамина, в то время как HNMT (цитозольный белок) инактивирует гистамин только внутриклеточно, например в печени [2]. Фермент DAO, следовательно, играет ключевую роль в распаде поступающего с пищей

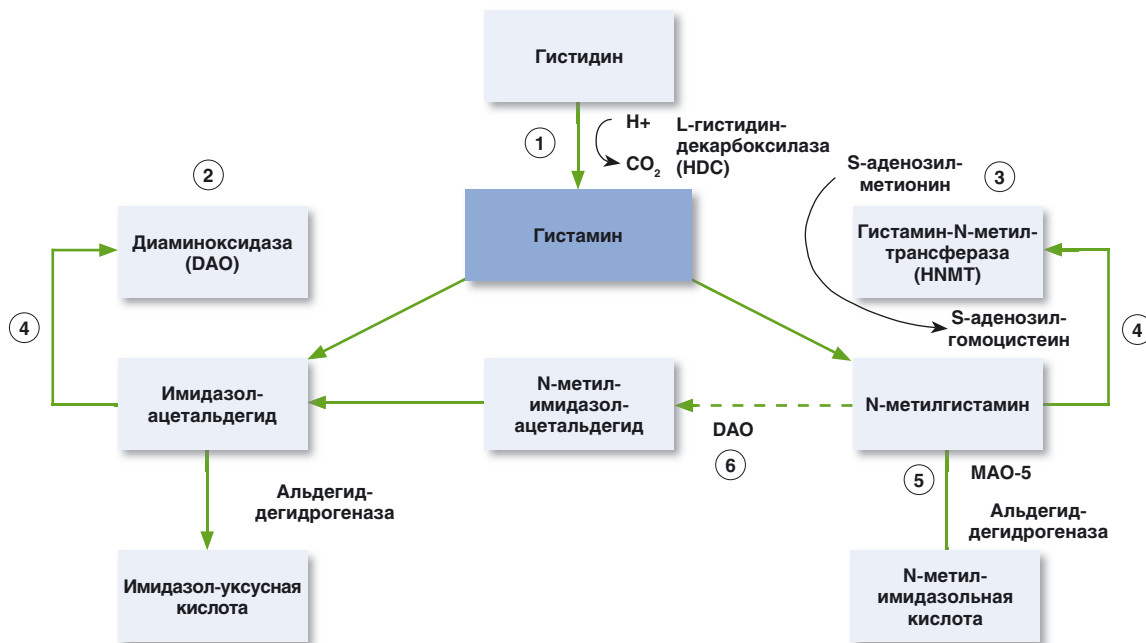


Рис. 1. Метаболизм гистамина в организме

Гистамин [1] синтезируется путем декарбоксилирования гистидина с помощью гистидин-декарбоксилазы. Расщепляется он двумя способами: вне клетки через оксидативную дезаминацию, реакция катализируется посредством диаминоксидазы (DAO) [2], а также в клетке путем метилирования циклической структуры гистамина с помощью энзима гистамин-N-метилтрансферазы (HNMT) [3]. В местах, где действие энзима недостаточно (пониженный уровень ингибирования), происходит накопление гистамина. Активность обоих энзимов блокируется продуктами их же гидролиза через цепь обратной связи [4]. N-метилгистамин окисляется моноаминоксидазой-B (MAO-B) [5] или DAO [6]. Тем не менее, так как реакция метилирования происходит в цитоплазме, MAO-B [5] является главной составляющей для расщепления N-метилгистамина *in vivo*.

гистамина. Недостаточная активность DAO может привести к описанным выше симптомам при употреблении продуктов, богатых гистамином [5], алкоголя [6] или лекарственных препаратов, блокирующих распад гистамина с участием DAO [7].

Причины ОТГ могут быть различными [1]. Выработка DAO, например, может уменьшаться при повреждении энтероцитов при заболеваниях пищеварительного тракта [11, 21]. Другие биогенные амины, алкоголь [18] и лекарственные препараты [7, 19] также могут конкурентно ингибировать распад гистамина. Приобретенное ОТГ может быть обратимым, если устранены причины, например прекращен прием блокирующих DAO препаратов.

Однако в дополнение к приобретенным формам данной патологии в последнее время интерес исследователей сосредоточен на ряде потенциальных генетических причин замедленного разрушения гистамина при воспалительных и опухолевых заболеваниях, пищевой аллергии (ПА), спру, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и аденоме толстого кишечника [22–24], что вызывает необходимость изучения вопроса частично DAO-ассоциированной генетической предрасположенности к развитию этих заболеваний [2].

Клинические проявления СНТГ

Из 1% населения, которые страдают ОТГ, до 80% составляют женщины среднего возраста [1]. Превышение индивидуального порога толерантности к гистамину приводит к проявлению гистамин-связанных дозозависимых симптомов. У пациентов со сниженной активностью DAO употребление даже небольшого количества гистамина приводит к появлению симптомов, которые зависят от распределения рецепторов гистамина в различных органах (рис. 2). Ти-

пичные симптомы и признаки ОТГ включают симптомы со стороны пищеварительного тракта, заложенность носа или насморк, головную боль [8, 9], дисменорею, артериальную гипотензию, нарушения сердечного ритма, крапивницу, зуд, покраснение кожи и хрипы в легких [1, 6].

Головная боль

Гистамин может вызывать головную боль как у страдающих мигренью пациентов, так и не страдающих ею, и эта реакция является дозозависимой. Гистамин-индуцированная головная боль – это головная боль сосудистого генеза, вызванная прежде всего оксидом азота (NO). Гистамин может вызывать высвобождение NO из эндотелия посредством стимуляции H_1 -рецепторов гистамина в крупных внутричерепных артериях. У многих пациентов с мигренью отмечено уменьшение уровня активности DAO, обусловленное употреблением богатых гистамином продуктов, таких как вино или зрелый сыр. При соблюдении свободной от гистамина диеты было отмечено облегчение состояния этих пациентов [9, 10]. Во время беременности у некоторых женщин, страдающих головными болями, связанными с употреблением определенных продуктов, отмечалось значительное улучшение состояния, что можно связать с активной плацентарной выработкой DAO [8].

Пищеварительный тракт

Симптомы со стороны пищеварительного тракта являются еще одним распространенным признаком ОТГ и могут включать в себя неспецифические боли в животе, колики, вздутие и диарею. Повышение уровня гистамина в сочетании с пониженной активностью DAO были зарегистрированы при ряде воспалительных и опухолевых желудочно-кишечных заболеваний, таких как болезнь Крона [11], неспецифический язвенный колит, аллергические энте-



Рис. 2. Гистаминсвязанные клинические симптомы (Maintz L et al. Dtsch Arztebl 2006;103: A3477-83)

ропатии [12], ПА [13, 14], колоректальные полипы и карциномы [15]. Согласно результатам биопсии толстого кишечника, у пациентов с ПА отмечается ассоциированное уменьшение содержания HNMT в сочетании со снижением деградации гистамина. В этих условиях ферменты не могут компенсировать друг друга, а повреждение слизистой оболочки при заболеваниях пищеварительного тракта может привести к нарушениям обмена гистамина в связи с уменьшением выработки DAO.

Дыхательные пути

Во время или сразу после приема спиртных напитков или пищи, содержащей большое количество гистамина, пациенты с ОТГ отмечают появление насморка, заложенности носа, реже – приступов бронхиальной астмы. В случае последней отмечается снижение активности фермента, ответственного за разрушение гистамина в эпителии бронхов, – HNMT [16].

Половая система

В женских половых органах гистамин образуется главным образом в тучных, эндотелиальных и эпителиальных клетках матки и яичников. У женщин с ОТГ часто наблюдаются циклические головные боли и дисменорея. Это связано с тем, что гистамин через H_1 -рецепторы существенно увеличивает выработку эстрадиола и незначительно – прогестерона [1]. Болезненные сокращения матки, связанные с дисменореей, вызваны увеличением образования простагландинов F2 α в эндометрии. Поэтому гистамин может способствовать развитию дисменореи путем увеличения выработки эстрогенов. При этом, наоборот, эстрогены могут влиять на активность гистамина.

Продукты питания

Гистамин, его предшественник гистидин и другие биогенные амины содержатся практически во всех продуктах в различных концентрациях, однако содержание гистамина увеличивается при созревании и процессах брожения [3]. Так как многие бактерии и дрожжи имеют высокую активность НДС, а содержание гистидина повышается при процессах протеолиза, то высокие концентрации гистамина обнаруживаются в таких продуктах, как зрелый сыр, квашеная капуста, вино, а также в богатых белком продуктах – рыбе, мясе и колбасе (табл. 1). Другие биогенные амины в сочетании с гистамином также могут привести к ОТГ, что может объясняться как ингибированием этими аминами DAO, так и высвобождением гистамина в кишечнике. Красное вино богато гистамином и является мощным ингибитором DAO, клинически это приводит к чиханию, покраснению кожи, головным болям и приступам астмы. Применение антигистаминных препаратов (АГП) уменьшает выраженность данных симптомов [6, 8, 10, 17, 18]. Однако, помимо гистамина, другие вещества, содержащиеся в вине (сульфиты и метаболит этанола ацетальдегид), могут также играть определенную роль в «непереносимости вина». Некоторые продукты (например цитрусовые) выступают в качестве неспецифических либераторов гистамина, несмотря на низкое его содержание в них.

В отличие от IgE-опосредованной ПА, при которой симптомы проявляются при приеме даже небольшого количества аллергенных продуктов, суммарное количество гистамина является ключевым фактором при ОТГ. Содержание биогенных аминов в пищевых про-

Таблица 1. Продукты, богатые гистамином

Продукты	Содержание гистамина (мг/кг)		Рекомендуемый предельный уровень гистамина (мг/кг)
	Замороженная	Копченая или консервированная	
Рыба			200
Скумбрия	1–20	1–1 788	n.d.–210
Сельдь	1–4	5–121	1–479
Сардины	–	14–150	3–2 000
Тунец	–	–	1–402
Сыр	Гистамин	Тирамин	Нет официальных рекомендаций
Гауда	10–900	10–900	–
Камамбер	0–1 000	0–400	–
Чеддер	0–2 100	0–1 500	–
Эмменталь	5–2 500	0–700	–
Swisstal	4–2 500	0–700	–
Пармезан	10–581	0–840	–
Мясо			Нет официальных рекомендаций
Колбаса	n.d.–10	n.d.–1 237	–
Саями	1–654	–	–
Копченая ветчина	38–271	123–618	–
Овощи			
Квашеная капуста	0–229	2–951	10
Шпинат	30–60	–	–
Баклажаны	26	–	–
Кетчуп	22	–	–
Красный винный уксус	4 000 мкг/л	–	–
Алкоголь			Рекомендован верхний предел (мг/л) в Германии
Белое вино	n.d.–10	1–82	–
Красное вино	n.d.–30	n.d.–25	–
Пиво	n.d.–14	1,1–36,4	–
Пиво верхового брожения	n.d.–17	0,5–46,8	–
Шампанское	670 мкг/л	–	–

Примечание: Modified from Jarisch et al. 2004 und Sarkadi L 2005 (1, e4); n.d. – не обнаружено.

дуктах может варьировать в зависимости от длительности их хранения и процессов созревания; количество употребленных биогенных аминов играет важную роль, так же как и одновременное употребление с ними алкоголя или лекарственных препаратов, блокирующих DAO. Перечень основных пищевых продуктов, способствующих высвобождению гистамина, приведен в табл. 2.

Лекарственные препараты

Ряд лекарственных средств (табл. 3) также может вызывать реакции непереносимости или способствовать развитию ОТГ путем высвобождения гистамина или торможения DAO [7, 19, 20]. В связи с этим при интерпретации симптомов ОТГ, а также уровня DAO следует учитывать прием всех лекарственных препаратов, в особенности применяющихся длительное время.

Ассоциированные заболевания

Уменьшение активности DAO может наблюдаться у больных с хронической почечной недостаточностью, вирусными гепатитами, циррозом печени и хронической крапивницей – типичными гистаминассоци-

Таблица 2. Продукты с высокой гистаминолиберирующей активностью

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

Примечание: Modified from Vlieg-Boersta BJ, 2005 (e3).

рованными заболеваниями с пониженной толерантностью к эндогенному гистамину.

Диагностика СНТГ

Широкий диапазон симптомов со стороны различных органов и систем требует тщательного сбора анамнеза, включая любые упоминания об использовании продуктов или медицинских препаратов, которые могут влиять на метаболизм гистамина. Следует также принимать во внимание сопутствующие симптомы со стороны пищеварительного тракта и проявления аллергических забо-

Таблиця 3. Препарати, в найбільшій ступені стимулюючі высвобождение гистамина или інгібуруючі DAO

Клас лекарственных препаратів	Активні субстанції
Радиологічні контрастні речовини	
Миорелаксанти	Панкуроній, алкуроній, D-тубокурарин
Наркотики	Тиопентал
Анальгетики	Морфін, петидин, метамізол
Местні анестетики	Прилокаїн
Антигіпотензивні	Добутамін
Антигіпертензивні	Верпаміл, альпренолол, дигідралазін
Антиаритмічні	Пропафенон
Диуретики	Амилорид
Прокинетики	Метоклопрамід
Антибіотики і хіміопрепарати	Цефуроксим, цефотіам, ізоніазид, пентамідин, клавуланова кислота, хлорохін
Муколітики	Ацетилцистеїн, амброксол
Бронхолітики	Амінофілін
Блокатори H ₂ -рецепторів	Циметидин
Цитостатики	Циклофосфамід
Антидепресанти	Амитриптилін

леваний (ПА, лікарська алергія і пр.). В подібних ситуаціях необхідно проведення алергологічного обстеження пацієнтів при допомозі кожних прик-тестів з алергенами і визначення рівня специфічних IgE в крові, щоб виключити істинну ПА. Необхідно також дослідження рівня триптази в сироватці для виключення прихованого мастоцитоза.

В більшості випадків діагностика ОТГ проводиться на основі наявності у пацієнта не менше двох типових симптомів [6] (табл. 4), покращення його стану на фоні прийому АГП і дотримання неї, а також зменшення рівня DAO і/або підвищення рівня гистаміну.

Ведення харчових журналів і дотримання порад по харчуванню надаються корисними для багатьох пацієнтів. Ці заходи дозволяють документувати як симптоматичне покращення при дотриманні безгістамінової дієти, так і рецидивування симптомів в разі її порушення.

Таблиця 4. Основні клінічні симптоми ОТГ

Орган	Симптоми
Кожа	Крапивниця, зуд
Шлунково-кишковий тракт	Тошнота/рвота, біль в животі, метеоризм, діарея
Центральна нервова система	Головний біль, головокружіння
Серцево-судинна система	Гіпотонія, тахікардія, порушення серцевого ритму
Дихальна система	Заложеність носа, ринорея
Мочеполова система	Дисменорея

При підозрі на ОТГ показано визначення активності DAO в сироватці крові [24]. Так, активність DAO <3 U/ml наводить на думку про наявність ОТГ, активність <10 U/ml передбачає ймовірність ОТГ, в той час як активність ≥10 U/ml робить діагноз ОТГ малоймовірним [1]. У деяких пацієнтів з однозначною клінічною картиною захворювання може бути виявлена нормальна активність DAO. В цих ситуаціях визначення рівня гистаміну вважається корисним доповненням для діагностики. Вміст гистаміну може визначитися в плазмі крові, а його продукт розпаду N-метилгістамін – в сечі. Крім того, у пацієнтів може відзначатися відсутність кофакторів DAO – вітаміну B₆, міді і вітаміну C. Останній підтримує розпад гистаміну [1].

Возможности лечения СНТГ

Основною лікуванням вказаної категорії пацієнтів вважається обмеження надходження екзогенного гистаміну шляхом суворого дотримання безгістамінової дієти. Алкоголь і зрілі або кисломолочні продукти (зрілий сир, в'ялене м'ясо, дріждйові продукти і шпинат, помідори) або продукти-гістамінолібератори повинні бути виключені з харчової дієти [10]. Для нормалізації функції DAO необхідно призначити пацієнтам вітаміни C, B₆, цинк, магній і мідь.

Прийом АГП з профілактичною метою рекомендовано в тих випадках, коли неможливо виключити продукти з високим вмістом гистаміну, наприклад в час подорожі. При дотриманні безгістамінової дієти застосування АГП не дає додаткових переваг [9]. Стабілізатори мембран тучних клітин можуть покращити стан пацієнтів, які мають симптоми з боку траварного тракту [1]. В останні роки в країнах ЄС розроблено і застосовується капсульна форма препарату для застосування при ОТГ, що компенсує дефіцит DAO. Пацієнтам слід уникати прийому препаратів, які впливають на метаболізм гистаміну. В випадках, коли це неможливо, наприклад при дослідженні з використанням контрастного речовини або в час оперативного втручання, слід профілактично приймати АГП. В ряді досліджень рекомендується прийом преднізолону всередину в дозі 40 мг за 3 і 6 ч до оперативного втручання в поєднанні з АГП.

В висновок слід відзначити, що синдром ОТГ досі залишається малоізнаним станом в Україні, що вимагає проведення подальших досліджень лікарями різного профілю.

Медична лабораторія Синєво проводить дослідження по кількісному визначенню рівня Діаміноксидазу в крові (код послуги 9304).

Список літератури знаходиться в редакції

®