

ЭНТЕРАЛЬНЫЙ ГИСТАМИНОЗ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Ахмедова Инобат Мухамеджановна. -<https://orcid.org/0009-0000-4698-4437>
inobatahm@mail.ru

Бердибоев Рустамбек Давронбек угли. -<https://orcid.org/0009-0009-6175-9807>
rustambek7169903@gmail.com

Центр Развития профессиональной квалификации медицинских работников

Аннотация

В работе оценены результаты анализа энтерального гистаминоза у детей с синдромом мальабсорбции с исследованием уровня биомаркеров, таких как диаминооксидаза (DAO), гистамина, фекального кальпротектина и эозинофильного нейротоксина (EDN). Обследовано 40 детей в возрасте от 3 до 15 лет, находившихся под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении с различными формами мальабсорбции (целиакия и лактазная недостаточность). Пациенты были разделены на две группы: первая — 20 детей с целиакией, вторая — 20 детей с лактазной недостаточностью. Повышенные уровни DAO, фекального кальпротектина и EDN указывали на наличие непереносимости гистамина и эозинофильно-воспалительного компонента.

Ключевые слова: энтеральный гистаминоз, диаминооксидаза, гистамин, мальабсорбция, целиакия, лактазная недостаточность, дети.

Abstract

This study assessed the results of enteral histaminosis analysis in children with malabsorption syndrome, examining the levels of biomarkers such as diamine oxidase (DAO), histamine, fecal calprotectin, and eosinophilic neurotoxin (EDN). Forty children aged 3 to 15 years, who were being monitored in the gastroenterology department with various forms of malabsorption (celiac disease and lactase deficiency), were examined. The patients were divided into two groups: the first consisted of 20 children with celiac disease, and the second consisted of 20 children with lactase deficiency. Elevated levels of DAO, fecal calprotectin, and EDN indicated the presence of histamine intolerance and an eosinophilic-inflammatory component.

Keywords: enteral histaminosis, diamine oxidase, histamine, malabsorption, celiac disease, lactase deficiency, children.

Annotatsiya

Ushbu tadqiqotda malabsorbtsiya sindromi bo'lgan bolalarda enteral gistaminoz tahlili natijalari baholandi, diamin oksidaza (DAO), gistamin, najasli kalprotektin va eozinofil neyrotoksin (EDN) kabi biomarkerlar darajasi o'rganildi. Gastroenterologiya bo'limida turli xil malabsorbtsiya shakllari (çölyak kasalligi va laktaza yetishmovchiligi) bilan kuzatilayotgan 3

yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan qirq bola tekshirildi. Bemorlar ikki guruhga bo'lingan: birinchisi çölyak kasalligi bilan kasallangan 20 boladan, ikkinchisi esa laktaza yetishmovchiligi bilan kasallangan 20 boladan iborat edi. DAO, najasli kalprotektin va EDN ning yuqori darajasi gistamin intoleransi va eozinofil-yallig'lanish komponentining mavjudligini ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: enteral gistaminoz, diamin oksidaza, gistamin, malabsorbsiya, siliakiya, laktaza yetishmovchiligi, bolalar.

Введение

Энтеральный гистаминоз (ЭГ) — это состояние, характеризующееся нарушением деградации гистамина в слизистой оболочке кишечника, что приводит к развитию комплекса гастроинтестинальных и системных симптомов [1]. У детей данное состояние изучено недостаточно, хотя накопление гистамина в энтероцитах может играть значительную роль в патогенезе функциональных и воспалительных нарушений кишечника [2]. При избыточной продукции или нарушении инактивации гистамина происходит активация H1- и H2-рецепторов, что вызывает вазодилатацию, гиперсекрецию, зуд и болевой синдром [3]. Основным ферментом, обеспечивающим деградацию гистамина в кишечнике, является диаминоксидаза (DAO), синтезируемая энтероцитами тонкого кишечника. Снижение её активности наблюдается при воспалительных процессах слизистой оболочки, гиповитаминозах (B6, C), а также при генетических полиморфизмах DAO-гена [4]. У детей с синдромом мальабсорбции дефицит DAO встречается чаще, чем в общей популяции, что связывают с повреждением слизистой при целиакии, лактазной недостаточности [5,6]. Клинически энтеральный гистаминоз проявляется симптомами, напоминающими пищевую аллергию: абдоминальными болями, метеоризмом, диареей, кожными высыпаниями, головными болями и утомляемостью. Однако специфическая IgE-сенсibilизация при этом отсутствует [7]. Установлено, что у пациентов с целиакией активность DAO может быть снижена более чем в два раза, а уровень гистамина — повышен по сравнению со здоровыми детьми [1]. Ряд исследований [3,8,9] указывает на тесную связь между дефицитом DAO, повышением уровня гистамина и хроническим воспалением слизистой кишечника. В последние годы интерес вызывают новые биомаркеры субклинического воспаления кишечника — фекальный кальпротектин и эозинофильный нейротоксин (EDN), отражающие степень активации нейтрофильного и эозинофильного звеньев иммунитета [10]. Повышение этих показателей может указывать на эозинофильно-воспалительный компонент при энтеральном гистаминозе и служить дополнительным диагностическим критерием. Таким образом, комплексное исследование активности DAO, уровня гистамина, фекального кальпротектина, EDN у детей с различными формами мальабсорбции позволяет уточнить патогенетические механизмы заболевания и определить диагностическое значение энтерального гистаминоза в педиатрической практике.

Цель исследования

Оценить клинико-диагностическое значение энтерального гистаминоза у детей с различными формами мальабсорбции (целиакия и лактазная недостаточность) на основании анализа активности диаминоксидазы, уровня гистамина, фекальных биомаркеров воспаления (кальпротектин, эозинофильный нейротоксин).

Материалы и методы

Работа проведена в консультативно-диагностической поликлинике РСНПМЦП, включающее 40 детей в возрасте от 3 до 15 лет, находившихся под наблюдением. Дети были разделены на две основные группы: 1-я группа (n=20) — дети с подтвержденной целиакией (на основании серологических тестов на анти-tTG IgA/IgG; 2-я группа (n=20) —

дети с лактазной недостаточностью (подтверждённой водородным дыхательным тестом и снижением активности лактазы по результатам копрологических исследований). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых детей того же возраста без признаков хронической патологии ЖКТ.

Лабораторные методы исследования включали: определения активности диаминооксидазы (DAO) в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ELISA, Human DAO ELISA Kit, Cloud-Clone, США), уровня гистамина в сыворотке — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), фекального кальпротектина — количественным иммунохроматографическим методом (Quantum Blue Calprotectin, Bühlmann, Швейцария), эозинофильного нейротоксина (EDN) — ELISA (MyBioSource, США).

Критерии включения Возраст 3–15 лет. Наличие подтверждённого диагноза целиакии или лактазной недостаточности. Отсутствие IgE-зависимой аллергии и острых инфекций ЖКТ. Критерии исключения

язвёлая печёночная или почечная патология. Приём антигистаминных препаратов или пробиотиков менее чем за 2 недели до обследования.

Статистический анализ

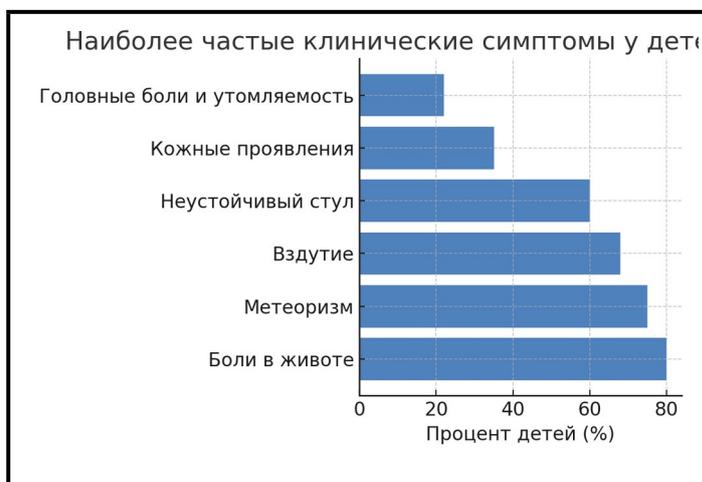
Обработка данных выполнялась с использованием пакета Statistica 13.3 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Для сравнения групп использовались критерий Манна–Уитни и χ^2 . Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех детей оценивались основные клинические проявления энтерального гистаминоза: абдоминальные боли, метеоризм, диарея или нестабильный стул, кожные проявления (сыпь, зуд), головные боли, утомляемость, нарушения сна и вегетативные реакции (покраснение лица, тахикардия после еды). Для количественной оценки выраженности симптомов использовалась шкала визуально-аналогового типа (VAS) от 0 до 10 баллов, где 0 — отсутствие симптома, 10 — выраженное проявление.

Также у всех обследованных детей отмечались признаки хронической мальабсорбции и диспепсического синдрома различной выраженности. Наиболее частыми симптомами были боли в животе (80%), метеоризм (75%), вздутие (68%), неустойчивый стул (60%), кожные проявления (сыпь, зуд, гиперемия) — у 35%, а также головные боли и утомляемость — у 22% детей.

Рисунок 1. Диаграмма справа иллюстрирует частоту основных клинических симптомов у детей с синдромом мальабсорбции. Наиболее распространены боли в животе, метеоризм и вздутие.



У пациентов с целиакией клиническая симптоматика имела более выраженный характер: боли в животе средней и высокой интенсивности (в среднем $7,4 \pm 1,2$ балла по

VAS), стойкая диарея, метеоризм, похудание. Для детей с лактазной недостаточностью были более характерны эпизодические боли и вздутие, возникавшие после употребления молочных продуктов ($5,2 \pm 0,9$ балла).

Кожные и вегетативные проявления (сыпь, гиперемия лица, тахикардия после приёма пищи, головные боли) чаще регистрировались у детей с низкой активностью DAO и высоким уровнем гистамина, независимо от формы мальабсорбции.

Активность диаминоксидазы (DAO) и уровень гистамина
Снижение активности DAO выявлено у 29 из 40 детей (72,5%), преимущественно при целиакии (в 85% случаев). Средний уровень DAO составил: Целиакия — $6,8 \pm 1,5$ Ед/мл, Лактазная недостаточность — $9,4 \pm 1,8$ Ед/мл, Контроль — $15,6 \pm 2,1$ Ед/мл ($p < 0,001$).

Одновременно у этих пациентов наблюдалось повышение уровня гистамина в сыворотке крови: Целиакия — $12,3 \pm 3,8$ нг/мл, Лактазная недостаточность — $9,1 \pm 2,4$ нг/мл, Контроль — $5,6 \pm 1,9$ нг/мл ($p < 0,01$).

Отмечалась обратная корреляция между DAO и гистамином ($r = -0,68$, $p < 0,01$), что подтверждает наличие ферментативного дефицита инактивации гистамина в кишечнике. Таким образом, у большинства детей с мальабсорбцией наблюдается выраженное снижение DAO и повышение гистамина, что сочетается с повышением фекальных маркеров воспаления. Эти данные подтверждают наличие энтерального гистаминоза как компонента патогенеза мальабсорбции.

Фекальные биомаркеры воспаления

Повышенные уровни фекального кальпротектина (> 100 мкг/г) наблюдались у 70% детей с целиакией и у 45% детей с лактазной недостаточностью, в среднем составляя: Целиакия — 184 ± 42 мкг/г, Лактазная недостаточность — 116 ± 35 мкг/г, Контроль — 48 ± 20 мкг/г ($p < 0,001$).

Уровень эозинофильного нейротоксина (EDN) также был значительно выше у больных с целиакией (92 ± 24 нг/мл) по сравнению с лактазной недостаточностью (64 ± 18 нг/мл) и контрольной группой (28 ± 10 нг/мл; $p < 0,01$).

Повышение EDN коррелировало с выраженностью клинических симптомов энтерального гистаминоза (боли в животе, кожные проявления) ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Таблица 1.

Сравнительный анализ между группами:

Показатель	Целиакия (n=20)	Лактазная недостаточность (n=20)	Контроль (n=15)	p
DAO, Ед/мл	$6,8 \pm 1,5$	$9,4 \pm 1,8$	$15,6 \pm 2,1$	$<0,001$
Гистамин, нг/мл	$12,3 \pm 3,8$	$9,1 \pm 2,4$	$5,6 \pm 1,9$	$<0,01$
Кальпротектин, мкг/г	184 ± 42	116 ± 35	48 ± 20	$<0,001$
EDN, нг/мл	92 ± 24	64 ± 18	28 ± 10	$<0,01$

Обсуждение

Полученные данные подтверждают важную роль энтерального гистаминоза как патогенетического звена нарушений пищеварения у детей с синдромом мальабсорбции — как при целиакии, так и при лактазной недостаточности. Нарушение инактивации гистамина вследствие дефицита диаминоксидазы (DAO) ведёт к накоплению биологически активного амина в слизистой кишечника, повышению проницаемости

эпителия и активации местных иммунных реакций.

Известно, что гистамин играет двоякую роль в физиологии кишечника: с одной стороны, он регулирует моторику и секрецию, а с другой — при избытке вызывает вазодилатацию, отёк, усиление секреции и повреждение слизистой оболочки.

Согласно данным [3], снижение активности DAO даже на 30–40% может приводить к клинически значимому накоплению гистамина и развитию так называемого энтерального гистаминоза.

Наши данные согласуются с этими результатами: у 72,5% обследованных детей активность DAO была ниже физиологической нормы (<10 Ед/мл), при этом уровень гистамина достоверно повышался. Особенно выраженные изменения наблюдались у больных целиакией, что можно объяснить хроническим воспалением и атрофией ворсинчатого эпителия, где в норме экспрессируется DAO [9].

Выявленная корреляция между DAO, гистамином и фекальными маркерами воспаления (кальпротектином, EDN) подтверждает, что избыток гистамина способствует поддержанию воспалительного процесса.

Гистамин активирует Th2-иммунный ответ, усиливает продукцию IL-4 и IL-5, способствует рекрутированию эозинофилов в слизистую оболочку кишечника [4]. Повышение уровня EDN у обследованных детей отражает активацию эозинофильного звена воспаления и повреждение эпителия.

При целиакии эта взаимосвязь выражена сильнее, что согласуется с наблюдениями [6], показавших, что у детей с нелеченой целиакией концентрация гистамина в плазме повышена почти вдвое, а активность DAO резко снижена вследствие деструкции энтероцитов.

Следовательно, у детей с мальабсорбцией формируется «двойной удар»:

1. эндогенный дефицит DAO (снижение инактивации гистамина);
2. экзогенная гиперпродукция гистамина микробиотой.

Такой механизм объясняет устойчивость клинических симптомов (метеоризм, боли, кожные реакции) даже при диетическом соблюдении.

Наличие симптомов, характерных для гистаминоза (флашинг, кожный зуд, тахикардия, головные боли после приёма пищи), у части пациентов указывает на необходимость оценки гистаминового метаболизма у детей с хроническими кишечными расстройствами.

Включение тестов на DAO и гистамин в комплекс обследования пациентов с целиакией и лактазной недостаточностью может повысить точность диагностики и индивидуализировать лечение.

Заключение

Таким образом, проведённое исследование показало, что энтеральный гистаминоз является значимым патогенетическим компонентом синдрома мальабсорбции у детей, особенно при целиакии и лактазной недостаточности.

Снижение активности диаминоксидазы (DAO) и накопление гистамина в сыворотке крови сопровождаются клиническими проявлениями — абдоминальными болями, метеоризмом, кожными и вегетативными реакциями, а также коррелируют с повышением фекальных биомаркеров воспаления (кальпротектин, эозинофильный нейротоксин).

Включение оценки DAO, уровня гистамина и фекальных биомаркеров в стандартный диагностический алгоритм при мальабсорбционных синдромах у детей позволит более точно определять механизм симптомов и индивидуализировать подход к терапии.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Kovacova-Hanuszkova E., Buday T., Gavliakova S., Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):498–506.
2. Shulpekova Yu.O., Nechaev V.M., Kurbatova E.A. Диаминоксидазная активность и метаболизм гистамина при заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):45–52.
3. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2016;85(5):1185–1196.
4. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int*. 2017;26:51–61. <https://doi.org/10.1007/S40629-017-0011-5>
5. Blum S., Benyamini L., Yaari S., Nahum R. Intestinal microbiota and histamine metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2058.
6. Kálmán B., Czibula Á., Sipos F. Histamine metabolism disorders in children with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(17):1897–1906.
7. Smolinska S., Jutel M., Cramer R., O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273–281.
8. Manzotti G., Breda D., Di Gioacchino M., Burastero S.E. Diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(9):1236–1243.
9. Kálmán B. et al. Histamine metabolism disorders in children with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(17):1897–1906.
10. Torrealba M., Forsythe P. The role of gut microbiota-derived histamine in immune modulation. *Front Immunol*. 2023;14:1112490.