

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-30-33

ГИСТАМИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ СКОМБРОИДНОМ ОТРАВЛЕНИИ

А.В. Налетов, Д.А. Сердюкова, Т.И. Шапченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России,
Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

Цель: на основании данных современной отечественной и зарубежной научной литературы изучить состояние вопроса, посвящённого гистаминовой интоксикации при скомброидном отравлении. **Материалы и методы:** изучены материалы работ современных литературных источников по вопросу скомброидного отравления. **Результаты:** в статье представлены актуальные сведения по вопросу развития гистаминовой интоксикации при скомброидном отравлении. Рассмотрены патогенетические механизмы заболевания и его клинические особенности, возможные варианты диагностики, принципы терапии. **Выводы:** в настоящее время скомброидоз остается актуальной проблемой, поскольку отсутствие специфических клинических проявлений и лабораторной диагностики, схожесть клинической картины с симптомами IgE-опосредованной аллергической реакцией на рыбу являются причиной неправильной постановки диагноза, недооценки клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: скомброидное отравление, гистаминовая интоксикация, гистамин.

Для цитирования: Налетов А.В., Сердюкова Д.А., Шапченко Т.И. Гистаминовая интоксикация при скомброидном отравлении. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(4):30-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-30-33.

Контактное лицо: Андрей Васильевич Налетов, nalyotov-a@mail.ru.

HISTAMINE INTOXICATION IN SCOMBROID POISONING

A.V. Nalyotov, D.A. Serdyukova, T.I. Shapchenko

Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

Objective: based on the data of modern domestic and foreign scientific literature, to study the state of the issue of histamine intoxication in scombroid poisoning. **Materials and methods:** the materials of the works of modern literary sources on this topic are studied. **Results:** the article presents current information on the development of histamine intoxication in scombroid poisoning. The pathogenetic mechanisms of the disease and its clinical features, possible diagnostic options, principles of therapy are considered. **Conclusions:** currently, scombroidosis remains an urgent problem, since the absence of specific clinical manifestations and laboratory diagnostics, the similarity of the clinical picture with the symptoms of an IgE allergic reaction to fish are the cause of incorrect diagnosis, underestimation of the clinical symptoms of the disease.

Keywords: scombroid poisoning, histamine intoxication, histamine.

For citation: Nalyotov A.V., Serdyukova D.A., Shapchenko T.I. Histamine intoxication in scombroid poisoning. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(4):30-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-30-33.

Corresponding author: Andrew V. Nalyotov, nalyotov-a@mail.ru.

Рыба является одним из самых полезных и легкоусвояемых продуктов питания, поскольку в ней содержится большое количество аминокислот, в том числе незаменимых, микро- (фосфор, кальций, калий, натрий, магний, сера, хлор и др.) и макроэлементов (железо, медь, марганец, кобальт, бром, йод), водо- (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, цианкобаламин, никотиновую кислоту) и жирорастворимых витаминов (A, D, E), полиненасыщенных жирных кислот (в частности омега-3). Главным недостатком

данного продукта питания является то, что даже при краткосрочном нарушении правил его хранения в рыбе может образовываться большое количество токсичных производных, что приводит к развитию патологических процессов при употреблении её в пищу. Одним из видов таких патологических состояний является скомброидное отравление, вследствие поступления в организм большого количества гистамина с развитием гистаминовой интоксикации.

Гистамин является биогенным амином, который имеет молекулярную формулу $C_5H_9N_3$. Впервые данное вещество было описан Генри Халлет Дейл и соавт. в 1910 г. Позднее, в 1927 г., установлено, что гистамин является естественным компонентом человеческого организма, который синтезируется из аминокислоты гистидина путём декарбоксилирования при участии фермента L-гистидиндекарбоксилазы, коферментом которой является пиридоксальфосфат (активная форма витамин В6). С 1932 г. гистамин стал рассматриваться в качестве медиатора аллергических реакций. Гистамин синтезируется многими клетками организма (мастоциты, базофилы, желудочные энтерохроматофильные клетки, гистаминергические нейроны и др.), однако наибольшее его количество находится в тучных клетках. Он сохраняется внутриклеточно в везикулах и выделяется при стимуляции клеток, инициируя значительное количество физиологических и патологических процессов [1,2].

В процессе аллергической реакции одним из ключевых моментов является высвобождение гистамина вместе с протеазами и цитокинами из тучных клеток. На поверхности тучной клетки расположены высокоспециализированные рецепторы FCER1. Данные рецепторы тесно связываются с высоко специфическими IgE, которые вырабатываются плазматическими клетками в ответ на появление в организме аллергена.

Однако дегрануляция тучных клеток может также происходить за счёт неиммунных механизмов (псевдоаллергическая реакция), которые регулируются циклическими нуклеотидами цАМФ и цГМФ. Так, высвобожденный гистамин повышает концентрацию цАМФ. При снижении концентрации цАМФ под действием медиаторов воспаления, ряда цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-3, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор активации тромбоцитов), алкоголя, некоторых продуктов питания, лекарственных средств, гипоксии, гипертермии регуляция уровня гистамина в крови нарушается, что приводит к повышению его концентрации [2,3].

Основным фактором, предотвращающим повышение концентрации гистамина в организме, является нормальное функционирование систем катаболизма гистамина. Данный процесс происходит двумя путями. Разрушение внеклеточного гистамина осуществляется под влиянием секреторного белка диаминооксидазы (ДАО) и моноаминоксидазы до N-метилимидазолацетальдегида. Фермент ДАО накапливается в мембраноассоциированных везикулярных структурах эпителиальных клеток и высвобождается из них при стимуля-

ции. ДАО отвечает за уровень внеклеточного гистамина, который может повышаться после употребления богатой гистамином пищи или активации тучных клеток. У млекопитающих экспрессия ДАО ограничена определенными тканями — тонкой кишкой, восходящей ободочной кишкой, плацентой и почками. В кишечнике активность ДАО постепенно увеличивается от двенадцатиперстной кишки к подвздошной кишке и локализуется в основном в кишечных ворсинках. У здоровых людей ферментативный барьер клеток эпителия тонкой кишки обеспечивает ДАО, противодействуя чрезмерному всасыванию в кровь гистамина экзогенного происхождения. Второй механизм (внутриклеточный) происходит при помощи фермента гистамин-N-метил трансферазы (HNMT), который является цитозольным протеином. Действие HNMT проявляется только внутриклеточно. HNMT экспрессируется в широком диапазоне тканей человека, прежде всего в почках и печени, а также в селезенке, толстой кишке, простате, яичниках, клетках спинного мозга, трахее и дыхательных путях. Ферменты ДАО и HNMT не конкурируют между собой за субстрат. При снижении уровня ДАО или цитозольного фермента концентрация экзогенного и эндогенного гистамина в крови повышается [1,2,4].

У здоровых людей гистамин быстро инактивируется ДАО, однако даже у них могут возникать серьёзные симптомы, обусловленные повышенной концентрацией гистамина в крови, что лежит в основе развития гистаминовой интоксикации, которая возникает при приёме пищи с высоким содержанием гистамина (некоторые сорта рыбы или ферментированных сыров) [5,6].

Скомброидное отравление (скомбровидный синдром, скомброидоз), также известное, как отравление гистамином, является наиболее распространённой причиной гистаминовой интоксикации во всём мире в результате употребления рыбы семейств *Scombroidae* (скумбрия, тунец, макрель, анчоусы), обработка или условия хранения которой были нарушены [7,8]. При нарушении способов хранения рыбы (обычно при температуре выше 4°C) возникают условия для роста различных бактерий, способствующих превращению гистидина (присутствующего в мясе жирной рыбы) в гистамин с помощью бактериальных ферментов (в частности гистидиндекарбоксилазы). При температуре 20°C данный процесс происходит в считанные часы, токсичный уровень гистамина может накапливаться всего за 2 часа [9]. Данные сорта рыбы обладают более высокой токсичностью по сравнению с эквивалентной пероральной дозой чистого гистамина [10].

Патогенез гистаминовой интоксикации при скомброидозе до конца не изучен. Одним из механизмов является потенцирование или ингибирование ферментов, контролирующих метаболизм гистамина, присутствие веществ, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток, наличие других агонистов гистамина и существование непереносимости гистамина, которыми можно объяснить высокую межиндивидуальную вариабельность реакции на скомброидную рыбу.

В качестве ещё одного механизма токсичности гистамина при скомброидозе рассматривается влияние других веществ, образующихся в процессе неправильного хранения рыбы, — кадаверином и путресцином. Данные вещества ингибируют ДАО, находящуюся в кишечнике, либо могут высвобождать гистамин из связи с муцином слизистой оболочки кишки, облегчая его всасывание.

Гистамин является единственным биогенным амином с нормативными ограничениями, установленными законодательством Европейского союза, максимум до 200 мг/кг в свежей рыбе и 400 мг/кг в рыбопродуктах, обработанных ферментативным созревaniem в рассоле. Уровень гистамина, присутствующий в свежей рыбе, составляет менее 0,01 мг/100 г. Считается, что для развития клиники скомброидоза необходимо содержания гистамина превышающее 50 мг в 100 г рыбы [6].

Клиническая картина скомброидного отравления характеризуется гистаминовой интоксикацией, напоминает острую аллергическую реакцию, появляющуюся через 10–60 минут после употребления рыбы и могут проявляться в течение нескольких часов или суток, но в редких случаях сохраняются в течение нескольких дней. Симптомы обычно лёгкие, начинаются с жжения или покалывания на языке [11]. У пациентов наблюдают покраснение лица и верхней части тела (напоминающее солнечный ожог), сильную головную боль, сердцебиение, зуд, помутнение зрения, отёк языка и лица, спазмы в животе, диарею [12]. Редко могут быть нарушения дыхания, аритмия и гипотония, требующие госпитализации.

Диагностика скомброидного отравления не имеет специфических диагностических тестов, диагноз, как правило, основывается на оценке клинических проявлений и истории недавнего употребления рыбы, эпидемиологической ситуации и быстром ответе на приём антигистаминных препаратов. После предварительной установки диагноза в лабораторию направляют остатки употребленной рыбы для определения в ней уровня гистамина. Также было выдвинуто предположение о необходимости исследования уровня гистамина в плазме крови пациента в первые 4 часа после отравления, что является специфическим показателем скомброидоза [5].

При дифференциальной диагностике с пищевой аллергией может быть полезным определение концентрации триптазы в сыворотке крови, измерение которой проводят в течение 1–2 часов после появления симптомов. При пищевой аллергии уровень сывороточной триптазы повышен, а при скомброидном отравлении он находится в пределах физиологических значений [13].

В лечении гистаминовой интоксикации при симптомах лёгкой и средней тяжести назначают блокаторы гистаминовых рецепторов H1 и H2 короткими курсами. При тяжёлом течении заболевания применяют эпинефрин в сочетании со стероидами [11].

Выводы

На сегодняшний день скомброидоз остается актуальной проблемой, поскольку отсутствие специфических клинических проявлений и лабораторной диагностики, схожесть клинической картины с симптомами IgE-опосредованной аллергической реакцией на рыбу являются причиной неправильной постановки диагноза, недооценки клинических симптомов заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nazar W, Plata-Nazar K, Sznurkowska K, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5):1486. DOI: 10.3390/nu13051486
2. Налетов А.В., Чалая Л.Ф., Зуева Г.В. Синдром нарушенной толерантности к гистамину. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2022;7(2):202–208. eLIBRARY ID: 5876-7445
3. Zhao Y, Zhang X, Jin H, Chen L, Ji J, Zhang Z. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022;12(3):454. DOI: 10.3390/biom12030454
4. Турчина М.С., Карасева З.В. Синдром низкой резистентности к гистамину: причина или следствие патологии ЖКТ? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 179 (7): 152–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-152-157.
5. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(7):1131–1151. DOI: 10.1080/10408398.2016.1242476

6. Kovacova-Hanusikova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):498-506. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.001
7. Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):64-9. DOI: 10.1007/s12016-015-8467-x
8. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):475-83. DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.015
9. Guergué-Díaz de Cerio O, Barrutia-Borque A, Gardeazabal-García J. Scombroid Poisoning: A Practical Approach. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(7):567-71. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.ad.2016.02.010
10. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181. DOI: 10.3390/biom10081181
11. Vickers J, Safai B. Images in clinical medicine. Scombroid poisoning. *N Engl J Med*. 2013;368(23):e31. DOI: 10.1056/NEJMicm1300169
12. Eyer-Silva WA, Arteaga Hoyos VP, Nascimento L. Scombroid Fish Poisoning. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(5):1300. DOI: 10.4269/ajtmh.21-1345. Epub ahead of print.
13. Ricci G, Zannoni M, Cigolini D, Caroselli C, Codogni R, Caruso B, Bonello E, Rocca GP. Tryptase serum level as a possible indicator of scombroid syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(3):203-6. DOI: 10.3109/15563651003649177

Информация об авторах

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>, nalyotov-a@mail.ru.

Сердюкова Дарья Андреевна, ординатор кафедры педиатрии №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия.

Шапченко Татьяна Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия.

Information about the authors

Andrew V. Nalyotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics №2, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>, nalyotov-a@mail.ru.

Daria A. Serdyukova, resident of the Department of Pediatrics №2, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia.

Tatyana I. Shapchenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics №2, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia.

Получено / Received: 03.05.2023

Принято к печати / Accepted: 06.06.2023