

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДБОР ЛЕЧЕБНОЙ СМЕСИ ПРИ ГИСТАМИН-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

В. Ф. Гариб¹, Н. А. Магбулова^{1,2}, О. С. Мирзаев^{1,2}, Б. Н. Мамаджанов^{1,2},
А. А. Джураев^{1,2}, С. А. Ким^{1,2}, Н. И. Яхшиликova², Р. К. Абдуллаева², Ю. В. Левицкая^{1,3},
Ф. Ю. Гариб⁴, А. П. Ризопулу^{4,5}

¹Международный центр молекулярной аллергологии при Агентстве инновационного развития, Ташкент,

²Кластер молодых ученых международного центра молекулярной аллергологии при Агентстве инновационного развития, Ташкент,

³Центр передовых технологий, Ташкент, Узбекистан

⁴ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

⁵ГБУН Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: аллергия на белок коровьего молока (АБКМ), непереносимость гистамина пищи, дефицит диаминооксидазы (ДАО), высокогидролизированные лечебные смеси, IgE.

Tayanch soʻzlar: sigir suti oqsiliga allergiya (SSOA), ovqat gistaminini koʻtara olmaslik, diaminoksidaza (DAO) yetishmovchiligi, yuqori gidrolizlangan shifobaxsh aralashmalar, IgE.

Key words: cow's milk allergy (CMA), food histamine intolerance, diamine oxidase (DAO) deficiency, highly hydrolyzed milk formula, IgE.

Терапевтические подходы к лечению аллергии на белок коровьего молока (АБКМ) и непереносимости гистамина пищи (гистаминоз) основаны, в первую очередь, на исключении триггерных продуктов из рациона ребенка. Целью исследования явилось пилотное изучение коморбидности непереносимости гистамина и АБКМ, а также определение содержания гистамина в коммерческих доступных смесях высокого гидролиза, рекомендованных для лечебного питания детей с АБКМ. Материалы и методы. У 20 детей с подтвержденной АБКМ и анализом клинических симптомов с учетом шкалы CoMiSS изучалось наличие специфических IgE антител к 295 аллергенам и смесям, а также уровень диаминооксидазы (ДАО) в сыворотке крови. Дополнительно определялось наличие гистамина в лечебных смесях. Результаты. Средний балл по шкале CoMiSS составил 18,7. В профиле IgE сенсibilизации детей с АБКМ чаще встречались аллергены других пищевых источников: рыба, орехи, бобовые, зерновые, мясо и яйца. Все дети с АБКМ демонстрировали IgE к смесям на основе цельного белка коровьего молока. Трое из 20 детей (15%) имели подтвержденную лабораторную коморбидность АБКМ и дефицита диаминооксидазы. Концентрация гистамина в смесях высокого гидролиза варьировала от 1,7 до 3,4 нг/мл, на основе цельного молока 13,9–15,9 нг/мл. Самое низкое содержание гистамина (1,7 нг/мл) было обнаружено в смеси высокого гидролиза, не содержащей лактозы. Выводы. При сочетании АБКМ и гистаминоза при выборе лечебной смеси необходимо учитывать не только аллергенный потенциал смеси, но и наличие в ней гистамина. Минимальной гистаминовой нагрузкой обладают безлактозные смеси высокого гидролиза.

BOLALARDAGI GISTAMINGA BOGʻLIQ KASALLIKLAR UCHUN TERAPEVTIK ARALASHMANING INDIVIDUAL TANLOVI

V. F. Garib¹, N. A. Magbulova^{1,2}, O. S. Mirzaev^{1,2}, B. N. Mamadjanov^{1,2}, A. A. Djuraev^{1,2}, S. A. Kim^{1,2},
N. I. Yakhshilikova², R. Q. Abdullaeva², Y. V. Levitskaya^{1,3}, F. Yu. Garib⁴, A. P. Rizopulu^{4,5}

¹Innovatsion rivojlanish agentligi huzuridagi Xalqaro molekulyar allergologiya markazi, Toshkent,

²Innovatsion rivojlanish agentligi qoshidagi Xalqaro molekulyar allergologiya markazi yosh olimlar klasteri, Toshkent,

³Ilgʻor texnologiyalar markazi, Toshkent, Oʻzbekiston

⁴Rossiya Federatsiyasi Sogʻliqni saqlash vazirligining "Rossiya tibbiyot akademiyasi uzluksiz kasbiy taʼlim" Federal Davlat byudjeti qoʻshimcha kasbiy taʼlim muassasasi, Moskva,

⁵Davlat byudjeti ilmiy muassasasi Rossiya Fanlar akademiyasi, Moskva, Rossiya Federatsiyasi

Sigir suti oqsiliga allergiya (SSOA) va ovqat gistaminini koʻtara olmaslik (gistaminoz) ni davolashda terapevtik yondashuvlar, birinchi navbatda, chaqaloq ratsionidan trigger mahsulotlarni chiqarib tashlashga asoslangan. Tadqiqotning maqsadi gistamin va SSOAni koʻtara olmaslik komorbidligini tajribaviy oʻrganish, shuningdek, SSOA bilan ogʻrigan bolalarni davolash uchun tavsiya etilgan yuqori gidrolizli tijorat aralashmalaridagi gistamin miqdorini aniqlashdan iborat. Materiallar va metodlar. SSOA tasdiqlangan 20 nafar bolada CoMiSS shkalasini hisobga olgan holda klinik simptomlar tahlili, allergenlar va aralashmalarga nisbatan spetsifik IgE antitanachalarning mavjudligi, shuningdek qon zardobida diaminoksidaza (DAO) darajasi oʻrganildi. Bundan tashqari, davolash aralashmalarida gistamin mavjudligi aniqlandi. Natijalar. CoMiSS shkalasi boʻyicha oʻrtacha ball 18,7 ni tashkil etdi. SSOA bilan ogʻrigan bolalarning IgE sensibilizatsiyasi profilida boshqa oziq-ovqat manbalari: baliq, yongʻoqlar, dukkaklilar, don mahsulotlari, goʻsht va tuxum allergenlari koʻproq uchradi. SSOA bilan ogʻrigan barcha bolalarda sigir sutining butun oqsili asosidagi aralashmalarga IgE koʻrsatildi. 20 nafar boladan uchtasida (15%) SSOA va diaminoksidaza yetishmovchiligining laboratoriya komorbidligi tasdiqlangan. Yuqori gidrolizli aralashmalarda gistamin konsentratsiyasi

1,7 dan 3,4 ng/ml gacha, qaymog‘i olinmagan sut asosida esa 13,9-15,9 ng/ml ni tashkil etdi. Gistaminning eng kam miqdori (1,7 ng/ml) tarkibida laktoza bo‘lmagan yuqori gidrolizli aralashmada aniqlandi. Xulosalar. SSOA va gistaminnoz kombinatsiyasida davolash aralashmasini tanlashda nafaqat aralashmaning allergik potentsialini, balki unda gistaminning mavjudligini ham hisobga olish kerak. Yuqori gidrolizli laktozasiz aralashmalar minimal gistamin yuklamasiga ega.

INDIVIDUALIZED SELECTION OF MILK FORMULA FOR HISTAMINE-DEPENDENT DISEASES IN CHILDREN

V. F. Garib¹, N. A. Magbulova^{1,2}, O. S. Mirzaev^{1,2}, B. N. Mamadjanov^{1,2}, A. A. Djuraev^{1,2}, S. A. Kim^{1,2}, N. I. Yakhshilikova², R. Q. Abdullaeva², Y. V. Levitskaya^{1,3}, F. Yu. Garib⁴, A. P. Rizopulu^{4,5}

¹International Center of Molecular Allergology under the Agency for Innovative Development, Tashkent,

²Young Scientists Cluster of the International Center of Molecular Allergology under the Agency for Innovative Development, Tashkent,

³Center of Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow,

⁵Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Therapeutic approaches for treating cow’s milk allergy (CMA) and food histamine intolerance (histaminosis) primarily rely on eliminating trigger foods from the child’s diet. The aim of this study was to conduct a pilot investigation into the comorbidity of histamine intolerance and CMA, as well as to determine the histamine content in commercially available extensively hydrolyzed milk formulas recommended for the dietary management of children with CMA. Materials and Methods. The study included 20 children with confirmed CMA. Clinical symptoms were assessed using the CoMiSS scale, and specific IgE antibodies to 295 allergens and formulas were analyzed. Serum diamine oxidase (DAO) levels were also measured. Additionally, histamine content in milk formulas was determined. Results. The average CoMiSS score was 18.7. The IgE sensitization profile of children with CMA frequently included allergens from other food sources such as fish, nuts, legumes, cereals, meat, and eggs. All children with CMA showed IgE reactivity to formulas based on whole cow’s milk protein. Three out of 20 children (15%) had confirmed laboratory comorbidity of CMA and DAO deficiency. The histamine concentration in extensively hydrolyzed milk formulas ranged from 1.7 to 3.4 ng/mL, whereas in whole milk-based formulas, it ranged from 13.9 to 15.9 ng/mL. The lowest histamine content (1.7 ng/mL) was detected in an extensively hydrolyzed formula that was lactose-free. Conclusions. When selecting a therapeutic formula for children with concurrent CMA and histaminosis, it is of the essence to consider not only the allergenic potential of the formula but also its histamine content. Lactose-free extensively hydrolyzed formulas have the lowest histamine load.

Гистаминоз, или непереносимость гистамина пищи, представляет собой состояние, при котором организм не способен эффективно метаболизировать гистамин в кишечнике, что приводит к его накоплению и возникновению различных симптомов [5]. У детей до одного года гистаминоз встречается редко, однако его проявления могут быть схожи с другими состояниями, такими как аллергия на белок коровьего молока (АБКМ) [7]. Так, у младенцев гистаминоз может проявляться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, колики), кожи (сыпь, покраснение) и респираторной системы (ринорея, кашель) [8]. Поскольку симптомы гистаминоза и АБКМ могут быть похожими, необходимо проводить дифференциальную диагностику для определения точной причины развития симптомов у каждого конкретного ребенка.

Важно подчеркнуть, что в некоторых случаях АБКМ может приводить к повреждению слизистой оболочки кишечника, что снижает активность диаминоксидазы кишечника (ДАО), отвечающего за распад гистамина, и способствует развитию гистаминоза. Таким образом, у ребенка с АБКМ может наблюдаться повышенная чувствительность к продуктам, богатым гистамином, что требует дополнительной коррекции диеты [9].

Известно, что лечение детей с аллергией на белки коровьего молока, находящихся на искусственном вскармливании, предполагает полное исключение молочного белка из рациона с последующей заменой его на специализированные лечебные смеси [1,2]. Одной из ключевых задач является индивидуальный подбор формулы с учётом специфики иммунного ответа каждого ребёнка с АБКМ [3].

Так, при диагностированной АБКМ традиционно используются смеси на основе глубокого гидролиза белка (например, казеина или сывороточных белков). Такие смеси подходят большинству детей с АБКМ, так как содержат расщепленные пептиды с низкой аллергенностью. Аминокислотные смеси применяются при тяжелых формах АБКМ и при сочетании с другими аллергическими заболеваниями. Соевые смеси используются реже, поскольку у 10–14% детей с АБКМ может быть аллергия на белки сои.

Сочетание АБКМ и гистаминоза оказывает существенное влияние на выбор смеси. Это связано с тем, что при наличии гистаминоза или низкой активности фермента ДАО, ре-

бенок может проявлять повышенную чувствительность к гистамину, потенциально присутствующему в различных продуктах, в том числе в лечебных смесях.

Так, например, в некоторых смесях могут присутствовать биогенные амины (например, тирамины), которые затрудняют метаболизм гистамина, усиливая симптомы гистаминоза. Смеси с высоким содержанием пробиотиков и пребиотиков могут влиять на микробиоту кишечника, способствуя метаболизму гистамина, или наоборот, его синтезу пробиотиками в зависимости от внесенного в смесь штамма [4,6]. Некоторые компоненты смеси могут способствовать высвобождению эндогенного гистамина у ребенка.

Именно поэтому лечебные смеси должны подбираться индивидуально, чтобы не провоцировать развитие дополнительных симптомов или не усугублять уже имеющиеся симптомы у детей с АБКМ.

Целью исследования явилось пилотное изучение распространенности непереносимости гистамина у детей с АБКМ, а также определение содержания гистамина в коммерчески доступных смесях высокого гидролиза, рекомендованных для лечебного питания детей с АБКМ.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 20 детей с подтвержденной IgE – зависимой аллергией на белок коровьего молока на основании анализа клинических симптомов с учетом шкалы CoMiSS [10], а также выявления специфических IgE к отдельным белкам и молекулам молока. Лабораторное исследование сыворотки крови детей на выявление уровней специфических IgE, гистамина и диаминоксидазы проводилось после получения письменного информированного согласия родителей или одного из родителей.

Определение общего профиля IgE сенсibilизации, выполнялось с использованием 100 микролитров сыворотки детей в мультиплексном анализе аллергочипа ALEX 2 (Allergy Explorer, Macro Array Diagnostics, Вена, Австрия), в состав которого входят 117 аллергенов экстрактов и 183 молекулярных аллергена, согласно инструкции производителя. Анализ проводился ко всем компонентам и молекулам молока, находящимся в аллергопанели ALEX 2, позитивным считался результат специфического иммуноглобулина E, превышающий 0,3 единицы (sIgE) >0,3. Дополнительно определялись специфические IgE к смесям высокого гидролиза с помощью дот-блота для разработки клинического компас-алгоритма выбора смеси.

С целью экспресс-определения наиболее подходящей смеси нами был разработан пилотный тест на основе иммунохроматографического анализа, позволяющий проводить визуальный качественный анализ наличия сенсibilизации к смесям и их компонентам.

Гистамин и диаминоксидаза (DAO) в сыворотке крови оценивались с помощью научных тестов для определения гистамина и диаминоксидазы в сыворотке крови (DRG Instruments GmbH, Германия) в полном соответствии с инструкцией производителя.

Пять смесей высокого гидролиза, зарегистрированных в Республике Узбекистан и рекомендованных для детей с аллергией на белок коровьего молока от разных производителей, были проанализированы на концентрацию в них гистамина. В качестве позитивного контроля использовалась смесь на основе цельного молока.

Исследование проведено в Международном Центре Молекулярной Аллергологии при Агентстве инновационного развития Республики Узбекистан.

Результаты исследования и их обсуждение. Самыми частыми симптомами у обследованных детей с аллергией на белок коровьего молока явились гиперемия кожи и мелко папулезная сыпь, срыгивание, выраженное беспокойство после еды, рвота, колики, отек полости рта. Симптомы возникали немедленно или в течение первых двух часов после приема пищи, содержащей белки коровьего молока. Средний балл по шкале CoMiSS составил 18,7.

Профиль IgE сенсibilизации детей с АБКМ так же включал аллергены других пищевых источников, в частности, рыбу и морепродукты, орехи (грецкий орех, фундук, фисташки, кешью, бразильский орех), бобовые (арахис, соя, кунжут), зерновые (пшеница), мясо (говядина, свинина), яйца.

Дот-блот подтверждал наличие IgE антител к тестируемым смесям на основе цельного белка коровьего молока.

На основании уровней диаминоксидазы и гистамина сыворотки крови детей рассчитывался индекс интолератности. Нами выявлено, что 3 из 20 детей (15%) имели подтвержден-

ную лабораторную коморбидность АБКМ и дефицита диаминооксидазы.

Для определения концентрации гистамина в смесях высокого гидролиза, все исследуемые смеси (n5) разводили в полном соответствии с инструкцией на этикетке смеси. Каждую смесь тестировали 3 раза и рассчитывали среднюю концентрацию триплета. Концентрация гистамина в смесях высокого гидролиза варьировала от 1,7 до 3,4 нг/мл, в то время как смеси на основе цельного молока показали более высокие уровни содержания гистамина в своем составе (13,9–15,9 нг/мл). Все смеси соответствовали Европейским стандартам качества.

Самое низкое содержание гистамина (1,7 нг/мл) было обнаружено в смеси высокого гидролиза, не содержащей лактозы.

Для персонального выбора лечебной смеси для детей, находящихся на искусственном или смешанном питании при сочетанной патологии АБКМ и гистаминоза нами предложены следующие этапы:

1. Клиническая оценка – анализ симптомов по шкале CoMiSS (Cow's Milk Related Symptom Score), дневник питания с учетом молочных продуктов и продуктов, содержащих гистамин, оценка тяжести симптомов и их динамика.

2. Лабораторная диагностика – определение уровня специфических IgE к белкам и молекулам коровьего молока и к коммерческим лечебным смесям, оценка активности DAO, выявление сопутствующих ферментопатий.

3. Поэтапное введение смеси – выбор наименее аллергенной и гистамин-нейтральной смеси с постепенным введением и мониторингом симптомов.

4. Коррекция рациона матери, если ребенок находится на смешанном вскармливании.

Заключение. При сочетании АБКМ и гистаминоза выбор лечебной смеси требует индивидуального подхода, учитывающего как аллергенные свойства белков, так и возможную гистаминовую нагрузку. В ряде случаев оптимальным решением могут быть смеси на основе гидролизатов с минимальным риском высвобождения гистамина, в частности, безлактозные смеси высокого гидролиза. Такой подход позволяет снизить риск побочных реакций и обеспечить ребенка полноценным питанием.

Наше исследование является пионером для персонализированного подхода к выбору формулы для детей с АБКМ и гистаминоза. Предложенный алгоритм может явиться практическим инструментом для врачей-педиатров, гастроэнтерологов и аллергологов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан в соответствии с планами работ по грантам № ALM-202312012938 и № AL-472150145.

Использованная литература:

1. Новик Г.А., Жданова М.В., Зайцева Ю.О., Демидова А.С. Выбор смеси при диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3):223-231. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2272>
2. Freidl R, Garib V, Linhart B, Haberl EM, Mader I, Szépfalusi Z, Schmidthaler K, Douladiris N, Pampura A, Varlamov E, Lepeshkova T, Beltyukov E, Naumova V, Taka S, Nosova D, Guliashko O, Kundi M, Kiyamova A, Katsamaki S, Valenta R. Extensively Hydrolyzed Hypoallergenic Infant Formula with Retained T Cell Reactivity. *Nutrients*. 2022 Dec 26;15(1):111. <https://doi.org/10.3390/nu15010111>. PMID: 36615769; PMCID: PMC9824366.
3. Garib V, Trifonova D, Freidl R, Linhart B, Schleder T, Douladiris N, Pampura A, Dolotova D, Lepeshkova T, Gotua M, Varlamov E, Beltyukov E, Naumova V, Taka S, Kiyamova A, Katsamaki S, Karaulov A, Valenta R. Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for Refined Detection of Cow's-Milk-Specific IgE Sensitization. *Nutrients*. 2023 May 21;15(10):2401. <https://doi.org/10.3390/nu15102401>. PMID: 37242284; PMCID: PMC10223406.
4. Hibi T, Kinoshita H. Biosorption of Histamine by Lactic Acid Bacteria for Detoxification. *Methods Mol Biol*. 2024;2851:173-183. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4096-8_15. PMID: 39210181.
5. Jochum C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024 Apr 19;16(8):1219. <https://doi.org/10.3390/nu16081219>. PMID: 38674909; PMCID: PMC11054089.
6. Ma J, Nie Y, Zhang L, Xu Y. The evolutionary mechanism and function analysis of two subgroups of histamine-producing and non-histamine-producing *Tetragenococcus halophilus*. *Food Res Int*. 2024 Jan;176:113744. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113744>. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38163696.
7. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1185-96. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>. PMID: 17490952.

8. Nazar W, Plata-Nazar K, Sznurkowska K, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Apr 28;13(5):1486. <https://doi.org/10.3390/nu13051486>. PMID: 33924863; PMCID: PMC8144954.
9. Raithel M, Küfner M, Ulrich P, Hahn EG. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res*. 1999 Apr;48 Suppl 1:S75-6. <https://doi.org/10.1007/s000110050414>. PMID: 10350171.
10. Vandenplas, Y., Bajerova, K., Dupont, C., Eigenmann, P., Kuitunen, M., Meyer, R., Ribes-Koninckx, C., Salvatore, S., Shamir, R., & Szajewska, H. (2022). The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients*, 14(13). <https://doi.org/10.3390/nu14132682>.