

Роль гистамина и симбиотической микробиоты в реализации риска аллергопатологии в первые месяцы жизни

¹Л. А. Литяева, ²В. А. Жирнов, ¹С. Ю. Носырева

¹Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург

²Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

Цель исследования — оценить участие гистамина и симбиотической микробиоты в реализации риска аллергопатологии в первые месяцы жизни у детей «группы риска».

В результате клинко-микробиологического исследования 80 пар «мать-дитя» с отягощенным генетическим анамнезом по аллергопатологии (54 пары с нарушениями кишечной микробиоты у беременных женщин; 26 — без нарушений в состоянии микробиоты кишечника) было установлено, что интенсивность продукции гистамина кишечными штаммами у женщин с нарушениями кишечной микробиоты достоверно выше, чем у женщин группы сравнения (ОШ = 3,3 (ДИ = 1,2–8,8); $\chi^2 = 4,6$; $p = 0,032$). Установлено, что интенсивность признака гистаминообразования зависела от выраженности микроразбиологических нарушений кишечника.

Выявлена корреляция выраженности микроразбиологических нарушений кишечника и интенсивности гистаминообразования кишечных штаммов матерей с данными показателями их новорожденных детей ($r_s = 0,761$; $p < 0,05$).

Установлено, что степень выраженности микроразбиологических нарушений кишечника и интенсивность гистаминообразования у младенцев «группы риска» достоверно влияют на частоту развития гастроинтестинальных и кожных проявлений аллергии ($\chi^2 > 3,8$; $p = 0,05$).

Ключевые слова: беременные женщины, дети, кишечная микробиота, гистидиндекарбоксилазная активность, аллергопатология

Role of Histamine and Symbiotic Microbiota in Realizing the Allergopathology Risks in the First Months of Life

¹L. A. Lityaeva, ²V. A. Zhirnov, ¹S. Y. Nosyreva

¹Orenburg State Medical University, Russia,

²Samara State Medical University, Russia

The purpose of research is to designate the significance of histamine and symbiotic microbiota in the development of allergopathology in the first months of baby's life.

As a result of the study of 80 «mother-child» pairs with a burdened genetic history of allergopathology, it has been found that the intensity of histamine production by intestinal strains in women with intestinal microbiota disorders was significantly higher than that in women without it ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,032$). It has been revealed that the intensity of the histamine release depends on the severity of intestinal symbiotic microbiota disorders.

The correlation between the severity of the gut microbiota disorders and the intensity of histamine release of intestinal strains of mothers with these indicators of their newborns ($r_s = 0,761$; $p < 0,05$) has been revealed.

The degree of severity of intestinal symbiotic microbiota disorders and the intensity of histamine release the baby's risk of allergic disease development significantly affect the frequency of gastrointestinal and skin manifestations of allergies ($\chi^2 > 3,8$; $p = 0,05$).

Keywords: pregnant women, infants, intestinal microbiota, histamine release, allergopathology

Для цитирования: Л. А. Литяева, В. А. Жирнов, С. Ю. Носырева. Роль гистамина и симбиотической микробиоты в реализации риска аллергопатологии в первые месяцы жизни. Детские инфекции. 2019; 18(2):12–16 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-12-16>

For citation: L. A. Lityaeva, V. A. Zhirnov, S. Yu. Nosyreva. The role of histamine and symbiotic microbiota in realizing the allergopathology risk in the first months of life. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(2):12–16 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-12-16>

Контактная информация: Литяева Людмила Алексеевна, Lyudmila Lityaeva, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, ОрГМУ, Оренбург, Россия; MD, Professor, department of epidemiology and infectious diseases, Orenburg State Medical University, Russia; lityaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6695-219X>

В течение последних десятилетий отмечается устойчивый рост аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии [1]. Эта проблема наиболее актуальна в раннем детском возрасте — в периоде становления кишечного микробиома и иммунной системы [2, 3].

Для ранних проявлений аллергии у детей характерны «не IgE-опосредованные формы заболеваний», в развитии которых большое значение имеет гистамин, а органами-мишенями наиболее часто становятся кожа и желудочно-кишечный тракт [4]. Желудочно-кишечный тракт является главным депо гистамина, который выявляется с 15 дня эмбри-

онального развития с наибольшей концентрацией в тканях, непосредственно соприкасающихся с внешней средой, и в значительной степени определяется состоянием микробиоты ребенка [5].

Гистамин выполняет в организме человека ряд физиологических функций, однако, повышенная продукция этого важного медиатора приводит к аллергическим, воспалительным и иммунным реакциям [5, 6].

В норме гистамин образуется путем декарбоксилирования в адекватных количествах аминокислоты гистидина в тучных клетках соединительной ткани. Симбиотическая микробиота подавляет пре-

образование гистидина (аминокислотного компонента большого числа продуктов) в гистамин, но при нарушениях в ее составе реакция декарбоксилирования может протекать и в кишечнике, приводя к образованию и всасыванию больших количеств гистамина. В ишемических участках кишечника нарушается обмен гистамина и он в избыточном количестве поступает в кровь [6].

Гистамин может иметь как провоспалительное, так и противовоспалительное влияние на иммунную систему в зависимости от того, какие рецепторы к гистамину активируются [3].

В настоящее время известно четыре разновидности рецепторов гистамина. H_1R и H_4R считаются провоспалительными и инициируют иммунную реакцию, H_2R и H_3R — противовоспалительными и останавливают иммунную реакцию [7].

В исследовании Barcik A., 2017, было продемонстрировано, что бактерии, синтезирующие гистамин, стимулируют H_1R . В то же время они способны блокировать H_2R [8].

Исследование Pugin B., 2017, показало, что синтез или деструкция гистамина и других биогенных аминов является общей функцией представителей микробиоты. Гистамин имеет сложную систему регуляции с другими биогенными аминами. Так, бактериальные штаммы могут вырабатывать гистамин на уровнях, значительно превышающих максимально безопасные и эта продукция резко возрастает при инкубации с другими биогенными аминами (особенно каведеином и путресцином) [9]. Гистаминпродуцирующие штаммы *Escherichia coli* увеличивают свою активность в присутствии других биогенных аминов [10]. Рядом исследований установлена способность бактерий различных биотопов индуцировать выделение свободного гистамина при некоторых аллергических заболеваниях, а так же их способность к деструкции данного медиатора [10–12].

Цель исследования — оценить участие гистамина и симбиотической микробиоты в реализации риска аллергопатологии в первые месяцы жизни у детей «группы риска».

Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное клинко-микробиологическое обследование 80 пар «мать-дитя» с отягощенным генетическим анамнезом по аллергопатологии: из них 54 — с нарушениями кишечной микробиоты у женщин (основная группа); 26 — без нарушений в состоянии микробиоты кишечника (группа сравнения).

Микробиологическое исследование кишечного содержимого беременных женщин на сроке 32–34 недели гестации и их новорожденных детей проводилось в соответствии с отраслевым стандартом (Приказ МЗ РФ № 231 от 2003 г). Гистидиндекарбоксилазная активность (ГДА) изучалась у 551 кишечного штамма детей и 425 штаммов матерей качественным методом на среде Mое-ller с 1% L-гистидином.

Интенсивность ГДА штамма оценивалась по степени изменения цвета индикатора (4-х балльная шкала). Интенсивность ГДА кишечной микробиоты оценивалась как высокая, если обнаруживался хотя бы один штамм на 3 или 4 балла, либо три и более на 1 или 2 балла. Интенсивность ГДА кишечной микробиоты оценивалась как низкая, если обнаруживалось не более двух штаммов на 1 или 2 балла.

Клинико-лабораторное обследование детей включало оценку аллергологического, медико-биологического анамнеза, степень нарушения моторной и пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта (по клиническим показателям и данным копроцитограммы). Диагноз атопического дерматита (АтД) у детей ставился на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита» (Москва, 2013). Степень тяжести атопического дерматита оценивалась с помощью шкалы SCORAD-TIS. Кожные высыпания, не соответствующие этим критериям, учитывались как кожные проявления пищевой аллергии (L27.2). Проспективное наблюдение проводилось в течение года и включало динамическую оценку клинко-микробиологических данных.

Математическая обработка данных проведена на персональном компьютере Intel® Core (TM) i7 CPU в среде Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT. Определяемые величины: средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), ошибка процентной доли. Критерии достоверности: χ^2 Пирсона, угловой критерий Фишера. Вычислялись показатели отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Направление и сила корреляции оценивалась с помощью анализа ранговой корреляции по Spearman. Статистически достоверными принимались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изменения кишечной микробиоты беременных женщин характеризовались значительным дефицитом приоритетных представителей симбиотической микробиоты: бифидобактерий (82%) и лактобактерий (72%), синдромом атипичных эшерихий (52%) с пролиферацией различных видов аэробных грамположительных и грамотрицательных условно-патогенных бактерий (УПБ) (чаще *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter*, *Clostridium*) в диагностических концентрациях (82%).

Микробиологическое исследование содержимого кишечника их новорожденных детей выявило достоверную корреляцию выраженности микроэкологических изменений кишечника младенцев с выраженностью таковых у их матерей по таким показателям, как количество бифидобактерий ($r_s = 0,71$;

$p < 0,05$), лактобактерий ($r_s = 0,78$; $p < 0,05$), типичной *E. coli* ($r_s = 0,69$; $p < 0,05$), гемолизующей *E. coli* ($r_s = 0,72$; $p < 0,05$), *Klebsiella spp.* ($r_s = 0,74$; $p < 0,05$), *Proteus spp.* ($r_s = 0,68$; $p < 0,05$), *Citrobacter freundii* ($r_s = 0,71$; $p < 0,05$).

Видовой состав УПБ у большинства пар «мать-дети» был практически идентичным (рис. 1).

Наличие гистидиндекарбоксилазной активности было выявлено как у беременных основной группы (24,6%), так и у беременных группы сравнения (22,6%), $p > 0,05$. Однако, интенсивность продукции гистамина кишечными штаммами у женщин с нарушениями кишечной микробиоты была достоверно выше, чем у женщин группы сравнения (ОШ = 3,3 (ДИ = 1,2–8,8); $\chi^2 = 4,6$; $p = 0,032$) (рис. 2).

В результате проведенного исследования была установлена корреляция интенсивности гистаминообразования кишечными штаммами у матерей ($r_s = 0,761$; $p < 0,05$) с данным показателем их новорожденных детей (рис. 3).

Выявлено, что частота обнаружения признака гистаминообразования у кишечных штаммов была различной. Наиболее выраженным этот признак был у аэробных грамотрицательных бактерий (56–100%), значительно менее выраженным у грамположительных бактерий и грибов (14–32%).

В ходе исследования были выявлены индикаторные группы кишечных штаммов, обнаружение которых ассоциируется с высокой степенью гистаминообразования (табл. 1).

Установлено, что интенсивность признака гистаминообразования зависела от выраженности микроэкологических нарушений кишечника. Так, типичные кишечные палочки лишь в единичных случаях обладали декарбоксилирующей активностью, интенсивность которой была низкой. При уменьшении количества типичных кишечных палочек и увеличении их атипичных форм, особенно обладающих гемолитическими свойствами, интенсивность гистаминообразования достоверно увеличивалась ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,035$).

Аналогично при увеличении числа компонентов в высеваемых микробных ассоциациях интенсивность гистаминообразования составляющих их штаммов значительно возрастала ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают, что именно матери, являясь источником первичной микробной колонизации кишечника ребенка, имеют определяющее значение в становлении его микроэкологического статуса.

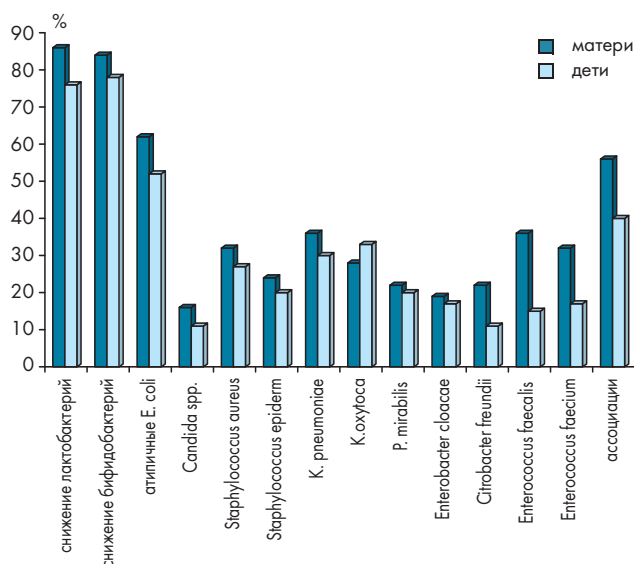


Рисунок 1. Микробиота кишечника пар «мать-дети» основной группы

Figure 1. The intestinal microbiota of mother-child pairs of the main group

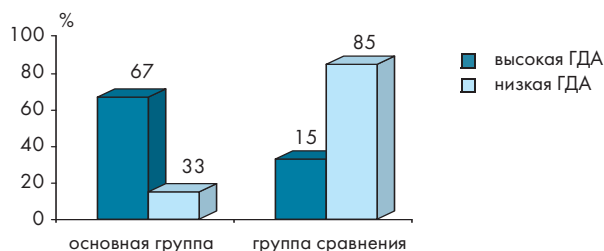


Рисунок 2. Интенсивность гистаминообразования кишечными штаммами у матерей исследуемых групп

Figure 2. The intensity of histamine formation by intestinal strains in mothers of the studied groups

Проспективное наблюдение показало, что кожные аллергические проявления регистрировались у 73% детей основной группы и в большинстве случаев (у 71%) впервые появлялись в первом полугодии жизни: у 34% детей в возрасте до 3-х месяцев жизни, у 37% — 3–6 месяцев, у одной трети (23%) — во втором полугодии и только у небольшого числа детей (4%) — на втором году жизни.

У большинства (63%) из них регистрировалась эритематозно-сквамозная форма болезни, у одной трети (37%) — с экссудативным компонентом. Патологический кожный процесс преимущественно был локализованным (у 73%), распространенным — у 22%, в единичных случаях (у 5%) — диффузным. При этом у большинства детей отмечалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Интенсивность и распространенность кожного процесса (по системе SCORAD-TIS) у детей с наследственной предрасположенностью в основном была легкой (до 20 баллов) — у 68% и среднетяжелой (от 20 до 40 баллов) — у 27%, и только у 5% — тяжелой (выше 40 баллов).

В группе сравнения кожные аллергические проявления развивались достоверно реже ($p < 0,001$) и в более поздние сроки.

У большинства детей (74%) основной группы регистрировались проявления дисфункции кишечника по гипокинетическому (у 35%), гиперкинетическому (у 54%) и смешанному типам (у 11%), проявляющиеся кишечными коликами, учащением и изменением характера стула или склонностью к запорам, частыми срыгиваниями, метеоризмом, плохой или находящейся на нижней границе нормы прибавкой в весе, причем у 23% детей эти проявления отмечались уже с первого месяца жизни.

По результатам копроцитологического исследования более чем у половины из них (64%) были обнаружены синдромы нарушения внешней секреции поджелудочной железы (нейтральный жир, крахмал) и нарушения пищеварения (у 65%): в тонкой кишке (внеклеточный крахмал) — у 30%, в толстой кишке (внутриклеточный крахмал) — у 35%, у части (8%) — воспалительные изменения (лейкоциты, слизь), сдвиг показателей pH кала в щелочную сторону (pH 7,0–8,0).

В группе сравнения у части детей (17%) отмечались кишечные колики, вздутие и урчание в животе, однако стул был кашицеобразным без патологических примесей. В копроцитограмме не было существенных отклонений.

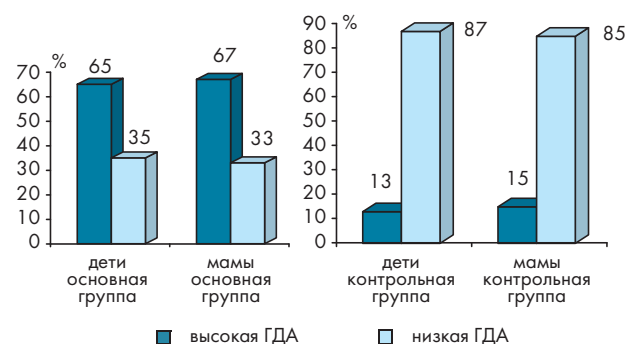


Рисунок 3. Интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты пар «мать-дитя»

Figure 3. The intensity of the histidine decarboxylase activity of the intestinal microbiota of mother-child pairs

Закключение

Микроэкологические нарушения кишечника беременных женщин, коррелирующие с интенсивностью гистаминообразования кишечных штаммов, являются триггером антенатального становления микробиоты кишечника ребенка, ее качественного и количественного состава, метаболических, защитных, структурных функций, а так же влияют на сроки и частоту реализации риска аллергопатологии в первые месяцы жизни ребенка.

Таблица 1. Сила и достоверность корреляции выделенных групп кишечных штаммов с интенсивностью их гистаминообразования

Table 1. Strength and accuracy of the correlation of the selected groups of intestinal strains with the intensity of their histamine formation

Группа кишечных штаммов	Корреляция с высокой ГДА, rs; p
<i>E. coli</i> ремол. + <i>K. pneumonia</i> *	rs = 0,76; p < 0,05
<i>E. coli</i> ремол. + <i>P. mirabilis</i> *	rs = 0,74; p < 0,05
<i>E. coli</i> ремол. + <i>K. oxytoca</i> *	rs = 0,72; p < 0,05
<i>K. pneumonia</i> + <i>Citrobacter freundii</i> *	rs = 0,72; p < 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Citrobacter freundii</i> *	rs = 0,72; p < 0,05
<i>Citrobacterfreundii</i> + <i>P. mirabilis</i>	rs = 0,68; p < 0,05
<i>K. pneumonia</i> + <i>P. mirabilis</i>	rs = 0,58; p < 0,05
<i>K. oxytoca</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	rs = 0,56; p < 0,05

* — сильная достоверная связь ($r > 0,7$; $p < 0,05$)

Литература:

1. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М., 2010: 72.
2. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васица М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. *Фундаментальные и прикладные аспекты. Вопросы современной педиатрии*. 2013; 4(12): 18–25.
3. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2014; 6: 138–144.
4. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И. Современный взгляд на роль кишечного биоценоза при пищевой аллергии у детей и подходы к его коррекции. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 5: 36–45.
5. Шендеров Б. А. Антимикробные эффекты лекарственных препаратов, не являющихся антибиотиками. *Антибиотики и химиотерапия*. 1997; 8(42): 26–30.
6. Almayah A. Virulence factors and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains Histamine producing bacteria isolated from sputum. *Sci. J. Med. Res* 1.4.2017: 103–109.
7. Komprda T., Sládková P., Petírová E., Dohnal V., Burdychová R. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages. *Meat Sci*. 2010; 86(3): 870–877.
8. Barcik A. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology*. 2017: 108–113.
9. Pugin B. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017: 135–146.
10. Куяров А.В., Куярова Г.Н., Ключева Л.А. Микробная экология детей Севера (клиника нарушений, диагностика, коррекция): монография. Ханты-Мансийск: Полиграфист, 2008:100.
11. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на процесс гистаминообразования и развитие аллергопатологии в раннем детском возрасте. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1): 55–61.
12. Рубальский О.В., Рубальский Е.О., Костина Т.К., Ахминеева А.Х., Зязин С.Н., Зыкова Е.Н. Разработка композиций, понижающих уровень гистамина, на основе новых штаммов *Lactobacillus acidophilus* и их консорциума: отчет о НИОКР. 9. ООО «Иннопроб». Астрахань, 2012:108.
3. Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Features of formation of intestinal microflora in young children. *Pediatrics*. 2014; 6:138–144. (In Russ.)
4. Makarova S.G., Borovik T.E., Balabolkin I.I. Modern view on the role of intestinal biocenosis in food Allergy in children and approaches to its correction. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*. 2012; (5): 36–45. (In Russ.)
5. Shenderov B. A. Antimicrobial effects of non-antibiotic drugs. *Antibiotiki i Himioterapiya*. 1997; 8(42): 26–30. (In Russ.)
6. Almayah A. Virulence factors and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains Histamine producing bacteria isolated from sputum. *Sci. J. Med. Res* 1.4. 2017: 103–109.
7. Komprda T., Sládková P., Petírová E., Dohnal V., Burdychová R. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages. *Meat Sci*. 2010; 86(3): 870–877.
8. Barcik A. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology*. 2017: 108–113.
9. Pugin B. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017: 135–146.
10. Kujarov A.V., Kujarova G.N., Kljueva L.A. *Microbial ecology of the children of the North (clinical disorders, diagnostics, correction)*. Hanty-Mansijsk: Poligrafist, 2008:100. (In Russ.)
11. Lityaeva L.A., Nosyreva S.Yu. The effect of malformations of the intestinal microbiota on the process of histaminopodobnoe and development of allergic diseases in early childhood. *Zhurnal Infekologii=Journal of Infectology*. 2017; 1(9):55–61. (In Russ.)
12. Rubal'skij O.V., Rubal'skij E.O., Kostina T.K., Ahmineeva A.H., Zjazin S.N., Zyкова E.N. Development of compositions to reduce the level of histamine, on the basis of new strains of *Lactobacillus acidophilus* and the consortium. Astrahan', 2012:108. (In Russ.).

Информация о соавторах:

Жирнов Виталий Александрович (Vitaly Zhirnov), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии СамГМУ, Самара, Россия; professor, department of epidemiology and infectious diseases, Samara State Medical University, Russia; vitali_zhirnov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4368-7434>

Носырева Светлана Юрьевна (Svetlana Nosyreva), старший преподаватель кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, ОрГМУ, Оренбург, Россия; assistant professor, department of epidemiology and infectious diseases, Orenburg State Medical University, Russia; swet1212@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2758-7388>

Статья поступила 10.04.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

References:

1. *Primary prevention of allergies in children*. Consensus document of the Association of children allergists and immunologists of Russia. Moscow, 2010: 72. (In Russ.)
2. Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Vasica M.N. Modern view on microbiocenosis, immune response and factors influencing their formation. *Fundamental and applied aspects. Voprosy Sovremennoy Peditrii*. 2013;4(12): 18–25. (In Russ.)