

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2022 | Том 8 | № 2

Juvenis scientia

Медицина

2022 | Том 8 | № 2

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тимофеев Евгений Владимирович, д.м.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Газизов Роман Игоревич

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиева А. В., PhD in Medicine, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н., Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н., Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н., Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н., Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Вологжанин Д. А.**, д.м.н., Городская больница № 40 Курортного района, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Мазуренко С. О.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ. Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др. Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2020: **0,323**
Десятилетний индекс Хирша: **15**



Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 30.04.2022. Печать цифровая, Формат 70х100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2022 | Vol. 8 | No. 2

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan Pchelin, Candidate of Medical Sciences
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Eugene Timofeev, Doctor of Medical Sciences
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR

Roman Gazizov
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL BOARD

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Sciences, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, Candidate of Medical Sciences, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Sciences, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Sciences, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Dmitry Vologzhanin**, Doctor of Medical Sciences, City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Sciences, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, Candidate of Medical Sciences, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukyanova**, Doctor of Medical Sciences, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Mazurenko**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, Candidate of Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC). The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals). Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions, etc.



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Approved for print: 30.04.2022. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Обзорные статьи

Venturi S.
PREVENTION OF NUCLEAR DAMAGE CAUSED BY IODINE AND CESIUM RADIONUCLIDES TO THE THYROID, PANCREAS AND OTHER ORGANS 5

Прилуцкий А.С.
ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ 15

Оригинальные исследования

Руксин В.В., Гришин О.В., Кицышин В.П., Лукьянова И.Ю.
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 35

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 43

Review articles

Venturi S
PREVENTION OF NUCLEAR DAMAGE CAUSED BY IODINE AND CESIUM RADIONUCLIDES
TO THE THYROID, PANCREAS AND OTHER ORGANS 5

Prilutskiy AS
FOOD ALLERGY. POSSIBLE WAYS TO INCREASE THE PREVENTION AND TREATMENT EF-
FICACY 15

Original articles

Ruksin VV, Grishin OV, Kitsyshin VP, Lukyanova IYu
POSSIBILITIES OF PROLONGED BLOOD PRESSURE MONITORING IN ASSESSMENT
OF THE EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN EMERGENCY
CARE 35

GUIDE FOR AUTHORS 43

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_5-14
EDN: IPGJKY**PREVENTION OF NUCLEAR DAMAGE CAUSED BY IODINE AND CESIUM RADIONUCLIDES TO THE THYROID, PANCREAS AND OTHER ORGANS****S. Venturi** 

Department of Hygiene and Public Health, Rimini, Italy

✉ Venturi Sebastiano — dr.venturi.sebastiano@gmail.com

In times of danger of severe international conflicts with fear of the use of atomic weapons and accidents in nuclear power plants, a so-called "Disaster Medicine" has been created to reduce the damage in affected populations and territories. Radionuclide contamination in terrestrial ecosystems has nowadays reached a dangerous level. The most frequent and studied artificial radionuclides are iodine (^{131}I) and cesium (^{137}Cs and ^{134}Cs), which are both on the rise in the world. In humans, these elements are captured and metabolized by the thyroid, pancreas, mammary and salivary glands, cerebrospinal fluid and brain, thymus and numerous other organs and excrete with stool and urine. In organs, these radionuclides are a serious danger that can cause cancers, and through inflammatory, carcinogenic and necrotic mechanisms also thyroiditis, pancreatitis and functional deficiencies as well as diabetes mellitus, hypothyroidism and mental damage. The Author reports autoradiographic and scintigraphic studies describing some, little-known, damage to organs caused by radionuclides and in particular, pancreatic and thyroid cancer, chronic pancreatitis, thyroiditis and diabetes mellitus, whose incidence rate is gradually rising worldwide. Some methods of radionuclide removal and cancer prevention are also suggested.

Keywords: radio-iodine, radio-caesium, thyroid cancer, pancreatic cancer, pancreatitis, diabetes mellitus.**For citation:** Venturi S. *Prevention of nuclear damage caused by iodine and cesium radionuclides to the thyroid, pancreas and other organs*. *Juvenis scientia*. 2022;8(2):5-14. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_5-14.

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_5-14
EDN: IPGJKY**ПРОФИЛАКТИКА РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ОРГАНОВ РАДИОНУКЛИДАМИ ЙОДА И ЦЕЗИЯ****С. Вентури** 

Департамент гигиены и общественного здравоохранения, Римини, Италия

✉ Вентури Себастьяно — dr.venturi.sebastiano@gmail.com

Во времена опасности серьезных международных конфликтов с угрозой применения атомного оружия и аварий на атомных электростанциях была создана так называемая «медицина катастроф» для уменьшения ущерба пострадавшему населению и территориям. Радионуклидное загрязнение наземных экосистем в настоящее время достигло опасного уровня. Наиболее распространенными и изученными искусственными радионуклидами являются йод (^{131}I) и цезий (^{137}Cs и ^{134}Cs), которые образуются в мире все в большем количестве. У человека эти элементы захватываются и метаболизируются щитовидной железой, поджелудочной железой, молочными и слюнными железами, обнаруживаются в спинномозговой жидкости, головном мозге, тимусе и многих других органах и выделяются с калом и мочой. В органах эти радионуклиды представляют серьезную опасность, поскольку могут вызывать рак, а также, путем активации воспалительных, канцерогенных и некротических механизмов, тиреоидит, панкреатит и нарушение функций поджелудочной железы, сахарный диабет, гипотиреоз и психические расстройства. Автор статьи приводит данные об автордиографических и скинтиграфических исследованиях, описывающих некоторые малоизвестные поражения органов, вызванные радионуклидами, в частности, рак поджелудочной и щитовидной железы, хронический панкреатит, тиреоидит и сахарный диабет, заболеваемость которыми неуклонно растет во всем мире. В работе также предложены некоторые методы удаления радионуклидов и профилактики рака.

Ключевые слова: радиоактивный йод, радиоактивный цезий, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, панкреатит, сахарный диабет.

Для цитирования: Вентури С. Профилактика радиационного поражения щитовидной железы, поджелудочной железы и других органов радионуклидами йода и цезия // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 2. С. 5-14. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_5-14. EDN: IPGJKY.



Introduction. In times of danger of serious international conflicts with concerns about the use of atomic weapons or accidents in nuclear power plants, a so-called “*Disaster Medicine*” has been created. Its task is to deal with and reduce the resulting damage to the affected populations and territories. There are two types of damage: severe, most clearly evident, and chronic damage of more difficult and controversial interpretation and treatment. Acute damage are studied and treated by “*Emergency Medicine*”, while chronic damage requires long periods of observation, with complicated and often controversial statistical studies. The Author tries briefly to describe some, little studied, chronic damage in organs capable of capturing some of the most important and frequent radionuclides such as Iodine and Cesium, and thyroid (TC) and pancreatic cancers (PC) nowadays progressively increasing worldwide.

Controversy on low radiation dose damage. There is considerable controversy about the accuracy of the methods used to identify the biological damage caused by nuclear radiation. Since 1986, the total toll of the nuclear disaster has not been agreed; as the medical journal “*The Lancet*” (2017) and other sources have noted, it remains contested and the determination of high risk or total number of deaths due to low doses is highly subjective and is expected to remain unknown [1]. The World Health Organization has estimated that over 40,000 cases of cancer are expected by 2065 due to the accident, of which over 16,000 cases are expected in Europe outside the contaminated areas. In 2020, Hauptmann and other 15 international researchers of eight Nations, among which: Institutes of Biostatistics, Registry Research, Centers of Cancer Epidemiology, Radiation Epidemiology, and then also U.S. National Cancer Institute (NCI), International Agency for Research on Cancer (IARC) and Radiation Effects Research Foundation of Hiroshima studied definitively through meta-analysis the damage resulting from the “low doses” that have afflicted the survivors of the explosions of the atomic

bombs on Hiroshima and Nagasaki and also of accidents of nuclear plants that have occurred in the world. The scientists reported, in *JNCI Monographs: Epidemiological Studies of Low Dose Ionizing Radiation and Cancer Risk*, that the new epidemiological studies directly support excess cancer risks from low-dose ionizing radiation [2]. Only recently the World Health Organization has estimated that over 40,000 cases of cancer are expected by 2065 due to the accident, of which over 16,000 cases are expected in Europe outside the contaminated areas. In 1986, Russian epidemiologists increased the official number to 30, reflecting the deaths of 28 additional plant workers and first responders in the months after the accident. Thyroid cancer has been relatively amenable to treatment for several decades. But attributing a mortality rate of 1% to the 16,000 cases across Europe, as predicted by Tuttle and Cardis, the total death rate from radiation-induced thyroid cancer is expected to reach 160 [3, 4]. In 2022, Wojcik [5] reported that the 2021-UNSCEAR is the fourth report since 1994 affirming the linear non-threshold (LNT) dose response for low radiation-induced cancers. On the contrary, Katherine Harmon in “*Scientific American — Health — 2012*” wrote that some public health experts, agree that the radiation fears were overblown, and that other well-known researchers comparing with the effects of the radiation exposure from Fukushima, state that: “*in terms of the health impact, the radiation is negligible and heart disease and depression are likely to claim more lives than radiation after the earthquake, tsunami, and that the radiation will cause very few, close to no deaths.*” [6].

The Most Studied Radionuclides: Iodine-131, Cesium-137. The metabolism of radionuclides, such as cesium and iodine in biology, has been studied by many scientists, initially only to investigate the new radiation damage of atomic explosions after 1945. Only later researchers have investigated the role of these elements in biology and physiology. Among these researchers are Nelson et al. (1961) [7], Ullberg et al.

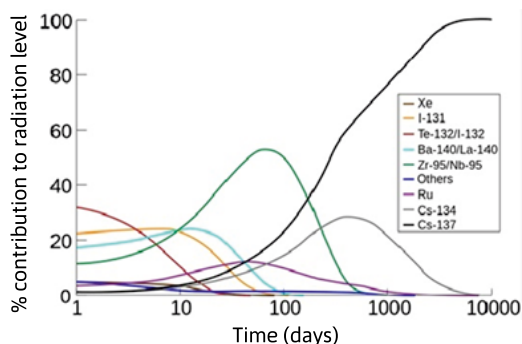


Figure 1. The relative contributions of the major nuclides to the radioactive contamination of the air after an accident. Retrieved on 2009 <http://atom.kaeri.re.kr>

(1961) [8], Pellerin et al. (1961) [9], Rosoff et al. (1963) [10], Lestaavel et al. (2010) [11], and recently Venturi et al. (1985, 1999, 2011, 2020–2022) [12–17]. These radionuclides act also with low radiation doses which are much lower than the known rapidly lethal doses, however, they are very prolonged, even for years, the carcinogenic damage is detectable only with a stochastic analysis (on large numbers). The carcinogenic damage of DNA on one chromosome allele becomes evident only subsequently and may also occur after ten or more years, transforming the affected cell into a cancer cell.

Two different ways of bioaccumulation of radionuclides in the body are:

- (1) high but single dose (e.g., 1000 Bq) bioaccumulation, or short half-life radionuclide (such as iodine-131, which has a half-life of 8 days);
- (2) low but prolonged dose (e.g., 10 or 1 Bq/day), or long half-life radionuclide (such as cesium-137, with half-life = 30.2 years, or cesium-134, with half-life = 2 years).

According to the International Atomic Energy (IAEA) [18], the radioactivity, with consequent fallout, released into the atmosphere from nuclear weapons testing was far greater than that from nuclear accidents in power plants:

- 400 PBq from nuclear weapons testing
- 85 PBq from Chernobyl,
- 10–30 PBq from Fukushima.

Iodine-131 may give a higher initial dose, but its short half-life of 8 days ensures that it will soon be gone, remaining in the environment for approximately 100 days only. Cesium-137 decay by gamma and beta (electron) emissions produces highly ionizing radiation [10]. Beta emission is very dangerous when radio-Cs is ingested, because it deposits all energy in a very short distance of 3–4 mm (several hundred cells in pancreatic tissue). The International Commission on Radiological Protection (ICRP) sets radiation safety standards and recognizes that radio-Cs bioaccumulates harmfully in humans and in predatory animals. The reported ICRP compares single ingestion of 1000 Becquerel (Bq) of ¹³⁷Cs, a one-time exposure, with the daily ingestion of 10 Bq. On the single exposure, it is noticed that half of the ¹³⁷Cs has disappeared from the body in 110 days. That is considered to be the biological half-life. Note also that with the routine daily ingestion of 10 Bq of ¹³⁷Cs the total radioactivity within the body continues to rise until after about 500 days when there are more than 1400 Bq of radioactivity measured in the body [11]. The cumulative biological internal dose (and relative damage) is well represented by the attached graph, where the child is more affected and damaged than the adult.

Radio-iodine. Absorption of radio-iodine (¹³¹I) can lead to acute and chronic effects. Acute effects from high doses include thyroiditis, while chronic and delayed effects include hypothyroidism, thyroid nodules, a thyroid cancer (TC). It has been shown that ¹³¹I released from Chernobyl caused an increase in the incidence of TC in the former Soviet Union and also in Fukushima, but TC mortality rates are generally low, even at higher tumor stages [3, 4]. ¹³¹I may give a higher initial dose, but its short half-life of 8 days ensures that it will soon be gone. ¹³¹I remains in the environment for about 100 days.

One measure, which protects against this risk, is taking a dose of potassium iodide (KI) before exposure to radioiodine. The non-ra-

dioactive iodide saturates the thyroid, causing less storage in the body, reducing its damage by 99% [19, 20]. Iodine is an essential trace element in biological systems. It is a component of biochemical pathways in organisms from all biological kingdoms, suggesting its fundamental significance throughout the evolutionary history of life [14]. Iodine is present in thyroid hormones: thyroxine (T₄), which is converted to the active triiodothyronine (T₃) within cells by deiodinases (5'-iodinase). These are further processed by decarboxylation and deiodination to produce iodothyronamine, thyronamine and free iodine. Iodine accounts for 65% of the molecular weight of T₄ and 59% of T₃. Indeed, the total amount of iodine in the human body is still controversial.

In 2001, M.T. Hays [21] reported in medical journal *"Thyroid"* that: *"it is surprising that the total iodine content of the human body remains uncertain after many years of interest in iodine metabolism"*. Only thyroidal iodine content has been measured accurately and the estimate of 5–15 mg in the normal human thyroid is now well established. Hays reported that Salter [22], in 1940, quoted a figure of 10 to 50 mg for total body iodine; Sturm and Riggs, in 1952 [17], estimated normal thyroidal iodine to be 8 mg and other iodine pools to total 1.3 mg. Hamolsky [23], in 1965, estimated total body iodine to be 9–10 mg, of which 8 mg is in the thyroid gland. In 1967, Margaria [24], gave a figure of 50 mg for total human iodine content, as also, more recently, reported by Venturi [15, 25]. Margaria assigned 10–15 mg to the thyroid, 10 mg to the bones and muscles, 5 mg to the epidermis, and 15 mg to the salivary glands and gastric mucosa. In 1996, Delange [26] and Brown-Grant [27] estimated total body iodine to be 15–20 mg". Indeed only 10–15 mg of the total human body iodine (about 50 mg) is concentrated in thyroid tissue and its hormones, and, about 70% of all iodine in the body is found in other tissues, including mammary glands, eyes, gastric mucosa, fetal thymus, cerebro-spinal fluid (CSF) and choroid plexus, arterial walls, the cervix, germi-

nal cells of ovary and testis, pancreas and salivary glands. In the cells of those tissues, iodide (I⁻) enters directly by sodium-iodide symporter (NIS). It has been shown to have a suppressive effect on some cancerous cells. In 1985, Venturi first published in his Italian book [12] that iodide ion functions in these organs as an antioxidant reducing substance that detoxifies poisonous reactive oxygen species (ROS), such as hydrogen peroxide. All these iodine-capturing organs are damaged by radio-iodine in which it can trigger pathogenic and carcinogenic mechanisms. Furthermore, iodine deficiency is the main cause in the world of mental retardation.

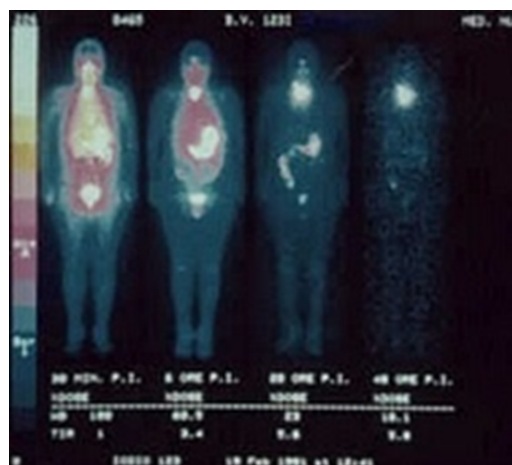


Figure 2. Sequence of 123-iodide human scintiscans after an intravenous injection, (from left) after 30 minutes, 20 hours, and 48 hours. A high and rapid concentration of radio-iodide is evident in extrathyroidal organs like cerebrospinal fluid (left), gastric and oral mucosa, salivary glands, arterial walls, ovary and thymus. In the thyroid gland, I-concentration is more progressive, as in a reservoir (from 1% after 30 minutes, and after 6, 20 h, to 5.8% after 48 hours, of the total injected dose [14]).

Radio-Cesium. Radionuclide contamination in terrestrial ecosystems has reached a dangerous level. The major artificial radionuclide present in the environment is cesium-137 (137-Cs). In humans and animals, cesium ion (Cs⁺) behaves like potassium ion (K⁺). Cs is also ab-

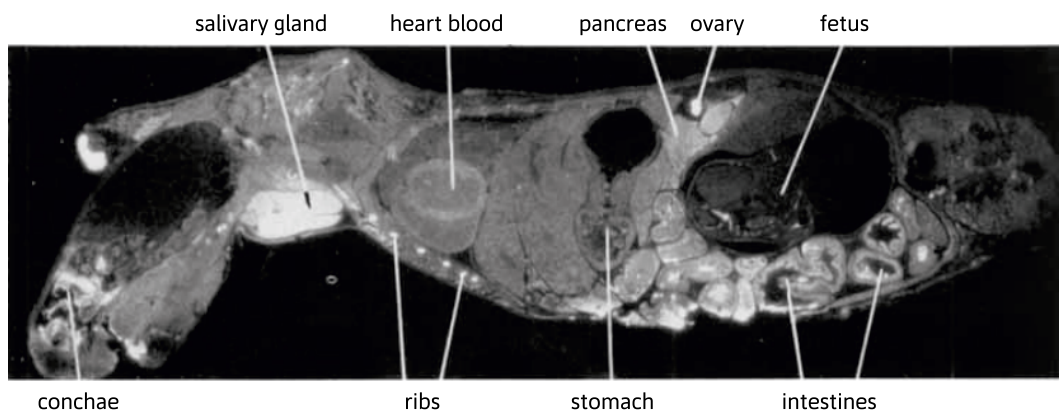


Figure 3. Autoradiogram showing ^{137}Cs distribution in a pregnant mouse 6 hours after intravenous injection. White areas correspond to high radioactivity. Uptake is high in the salivary gland, pancreas and intestine. In fetuses, concentration is significantly lower than in the mother. In the pancreas, the islets of Langerhans appear to have a slightly lower activity than the acinar tissue [7].

sorbed from plants and fruit competitively with K and is localized mainly inside the cells. Pancreas and salivary glands secrete Cs in the intestine thus eliminating about 14% of ingested Cs with the feces, the remaining 86% is eliminated by kidney with the urine. The Author reported the correlation between the geographical map of the incidence and mortality from PC and the map of nuclear plant accidents, atomic bomb testing and radioactive fallout [15, 16]. Worldwide death rate of PC is increasing, but the exact cause is still not known.

Ingested radio-cesium may also cause in humans several cases of pancreatitis with secondary pancreatogenic diabetes (type 3c), which are both on the rise in the world [16, 17]. The worldwide death rate of PC is increasing, but the exact cause is nowadays still not known. Published data in medical literature at World, European and Italian levels are reviewed and compared. ^{137}Cs , with a half-life of about 30 years, is still present in the environment for more than 300 years.

The data published in the international, European and Italian medical literature are reviewed and compared. ^{137}Cs remains in the environment for many years. Autoradiographic studies in mice have shown that ^{137}Cs is concentrated

in greater quantity in the pancreas, particularly in exocrine cells, where most malignant PCs originate. Gemici et al. (2018) [28] have shown that, contrary to what was believed, the human pancreas has a high radio-sensitivity and becomes functionally insufficient with great volumetric loss in the irradiated patients of about 56%. Therefore, as it may happen accidentally during irradiation for stomach cancer, the mean dose of radiation on the behind pancreas should be kept below 20–25 Gray to preserve its functions. Nelson et al. [7] showed that ^{137}Cs is concentrated in larger quantity in pancreatic exocrine cells, where most PCs (about 90%) originate, and showed a non homogeneous selectivity for Cs in different organs. Children have shown absorption of radio-Cs and other radionuclides more than double that of adults. In autopsies of contaminated children, Bandazhevsky found a high accumulation of ^{137}Cs in the pancreas (and also in thyroid and adrenal glands) detecting levels up to 40–45 times higher than in the liver [29]. Bioaccumulation is the process through which radio-Cs accumulate and are stored more easily in living organisms than in the environment. The accumulated concentration of chemicals or radionuclides increases then more rapidly than their removal by excre-

tion and metabolism. It is greater in carnivores than in herbivores. Venturi reported that in pancreatic gland radio-caesium can cause pancreatitis and cancer with damage of pancreatic islets with diabetes (type 3c) [13,14]. In fact, diabetes mellitus increased in contaminated population, particularly children and adolescents, following the Chernobyl and Fukushima [3, 4] nuclear incidents [30–33]. At the same time, worldwide pancreatic diseases, diabetes and environmental radio-caesium are also increasing. “Prussian Blue” (ferric ferrocyanide) is able to chelate Cs in the intestine and, preventing its reuptake, eliminates it with feces. Nielsen et al. [34] studied the effects of two Prussian blue derivatives on intestinal absorption of ^{134}Cs in two male volunteers. Their results indicated that administration of this substance (0.5 g) simultaneously with the test-meal decreased ^{134}Cs uptake to approximately 50%, and that the daily administration of $0.5\text{ g} \times 3$ decreased the elimination half time of previously absorbed ^{134}Cs from about 100 to about 50 days. Melo et al. [35, 36] reports that in case of strong accidental ingestion of radio-Cs the chelating action is recommended.

Pancreatic Cancer in the World and in Europe. In the early 1970’s, mortality from PC was low in Europe, stomach cancer being among the leading causes of cancer death [1, 37, 38]. Nowadays, after about 50 years, the trends of these cancers are reversing. As the probable cancer latency is about 8–10 or more years. There was a relationship between the PC and the radioactive fallouts of the numerous atomic bomb testing carried out mainly in the years 1960–1970 and nuclear power plant accidents. Thyroid and pancreatic cancer increase begins in the early 1980s and, in Europe, after the 1986 Chernobyl accident. The incidence of PC varies across regions and populations. In 2018, 458,918 new cases of PC were registered worldwide, accounting for 2.5% of all cancers. The age-standardized rate (ASR) incidence was very high in Europe (7.7 per 100,000 people) and North America (7.6 per 100,000 people),

followed by Oceania (6.4 per 100,000 people). The lowest rate was observed in Africa with an estimated incidence of 2.2 per 100,000 people [16, 24]. Differences in incidence rates were 30 times greater among the populations with the highest rate (Hungary: 10.8), and the lowest rate (Guinea: 0.35) [39]. Recently, Uccelli et al. (2021) reported that in Italy the incidence of PC is growing significantly (+ 0.4% annually), with a great North-to-South gradient: compared with northern Italy, in central Italy PC incidence levels are 29% lower in males and 26% lower in females, and in southern Italy, they are 25% and 28% lower respectively. PC ranking among the causes of death due to tumors is 4th in females, total (M + F) PC mortality being 6 %. These data are related to the current exposure to ^{137}Cs in Italy [40]. The radioactive cloud of Chernobyl also hit the northern part more because the radioactive cloud came from Northern Europe and covered about half of Italy, while southern Italy was almost completely untouched.

Pancreatic Cancer in Japan. In Japan, PC is the fourth leading cause of cancer deaths. It is an aggressive disease where approximately 60%–80% of patients already have distant metastasis at presentation with a poor survival rate, especially after the nuclear accident of Fukushima, the PC has an unusually high frequency. The Japanese “Global Data” in 2019 predicted that this cancer will continue to increase in Japan in the next ten years, despite the decrease in the Japanese population. Epidemiologists predict an increase in cases from 42,000 cases in 2019 to 48,000 cases in 2029, with an annual growth rate (AGR) of 1.50%. The incidence of PC in Japan has increased continuously especially in the last decades. The rate of incidence in 2019 was almost double that of the US and about 50% higher than that of France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom. This trend is likely to continue in the next decades. According to Japanese researchers the cause of this increase is unknown, in fact while smoking, old age and obesity are the main risk factors, the Japanese population has

not greater risk of obesity and smoking-related diseases compared to other nations. In addition, Japan has an aging population, and is susceptible to this type of cancer, similar to that of the aforementioned European nations (2020) [30, 31], Japan has an exceptionally high burden of PC. Epidemiologists forecast that this cancer burden will continue to rise in Japan in the next ten years despite the decrease in the Japanese population and forecast an increase in diagnosed incident cases of PC in Japan from 42,000 cases in 2019 to 48,000 cases in 2029, at an annual growth rate (AGR) of 1.50%. Prior to the Tōhoku earthquake and tsunami in 2011, Japan had generated 30% of its electrical power from nuclear reactors and planned to increase that share to 40%. As of March 2020, out of the 54 nuclear reactors, there were 42 operable reactors but only 9 reactors in 5 power plants were actually operating [42]. The areas where both PC rates and nuclear power production are high often coincide. Higher levels of nuclear power production are subject to higher risks of accidents. Chernobyl was the most serious nuclear accident in the history of nuclear power plants [43]. But many other minor accidents occurred in various countries which have not been reported.

Conclusion. New metabolic pathways of radionuclides in animal and human organism are reported. Stochastic analysis of tumor epidemi-

ology may be key to interpreting the etiology of cancer and of some inflammatory diseases and also of diabetes mellitus, which are on the rise in the world [16], and therefore, the cornerstone for developing a possible prevention strategy. The reported data support investigations into an association between radio-iodine and radio-caesium and cancer. If this correlation is confirmed, a preventive action may be possible by using iodized table salt also enriched in potassium and by a diet with marine food and fruits and vegetables, rich in iodine and in potassium. Food must also come from areas not contaminated by radioactivity. Fossil oil will likely run out within the next 50–80 years. Alternative energies: sun, wind, hydro, tides, etc. will probably not be able to provide us with the amount of energy needed for a world population, which may be as high as ten billion. All this might cause hunger, poverty, wars, dictatorships, etc. Which energy can we use and at which risk?

I hope that this research will help to defend, in part, world population from the worrying risks of nuclear fission.

Funding: This research has not received any funding.

Conflicts of Interest: There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. *The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet Gastroenterol Hepatol. **2019**;4(12):934-947. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.
2. Hauptmann M, Daniels RD, Cardis E, et al. *Epidemiological Studies of Low-Dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis*. J Natl Cancer Inst Monogr. **2020**;2020(56):188-200. DOI: 10.1093/jncimonographs/igaa010.
3. Cardis E, Krewski D, Boniol M, et al. *Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident*. Int J Cancer. **2006**;119(6):1224-1235. DOI: 10.1002/ijc.22037.
4. Tuttle RM, Vaisman F, Tronko MD. *Clinical presentation and clinical outcomes in Chernobyl-related paediatric thyroid cancers: what do we know now? What can we expect in the future?*. Clin Oncol (R Coll Radiol). **2011**;23(4):268-275. DOI: 10.1016/j.clon.2011.01.178.

5. Wojcik A. *Reflections on effects of low doses and risk inference based on the UNSCEAR 2021 report on 'biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation'*. J Radiol Prot. **2022**;42(2):10.1088/1361-6498/ac591c. Published 2022 Mar 17. DOI: 10.1088/1361-6498/ac591c.
6. Harmon, K. *Japan's Post-Fukushima Earthquake Health Woes Go Beyond Radiation Effects*. Scientific American. **2012**. March 2. <https://www.scientificamerican.com/article/japans-post-fukushima-earthquake-health-woes-beyond-radiation>.
7. Nelson A, Ullberg S, Kristoffersson H, Ronnback C. *Distribution of radiocesium in mice. An autoradiographic study*. Acta radiol. **1961**;55:374-384. DOI: 10.3109/00016926109175132.
8. Ullberg S, Ewaldsson B. *Distribution of radio-iodine studied by whole-body autoradiography*. Acta Radiol Ther Phys Biol. **1964**;2:24-32. DOI: 10.3109/02841866409134127.
9. Pellerin P. *La technique d'autoradiographie anatomique à la température de l'azote liquide*. Path Biol **1961**;9:233-252.
10. Rosoff B, Cohn Sh, Spencer H. *I. Cesium-137 metabolism in man*. Radiat Res. **1963**;19:643-654.
11. Lestaevél P, Racine R, Bensoussan H, et al. *Césium 137: propriétés et effets biologiques après contamination interne (Caesium 137: Properties and biological effects resulting of an internal contamination)*. Médecine Nucléaire. **2010**;34(2):108-118. (in French). DOI: 10.1016/j.mednuc.2009.12.003.
12. Venturi S. *Preliminari ad uno studio sui rapporti tra cancro gastrico e carenza alimentare iodica: prospettive specifiche di prevenzione*. Ed. Botticelli. Novafeltria, Italy, **1985**.
13. Venturi S, Venturi M. *Iodide, thyroid and stomach carcinogenesis: evolutionary story of a primitive antioxidant?*. Eur J Endocrinol. **1999**;140(4):371-372. DOI: 10.1530/eje.0.1400371.
14. Venturi S. *Evolutionary significance of iodine*. Current Chemical Biology. **2011**;5(3):155-162. DOI: 10.2174/2212796811105030155.
15. Venturi S. *Correlation between radioactive Cesium and the increase of pancreatic cancer: a hypothesis*. Biosfera. **2020**;12(4):242-252. DOI: 10.24855/biosfera.v12i4.556. EDN: ABRQQD.
16. Venturi S. *Cesium in Biology, Pancreatic Cancer, and Controversy in High and Low Radiation Exposure Damage — Scientific, Environmental, Geopolitical, and Economic Aspects*. Int J Environ Res Public Health. **2021**;18(17):8934. DOI: 10.3390/ijerph18178934.
17. Venturi S. *Diabetes, Pancreatitis, Pancreatic Cancer and Radioactive Cesium*. ResearchGate. Preprint. January 2022.
18. The International Chernobyl Project. Vienna: international atomic energy agency; **1991**. <https://www.iaea.org/publications/3756/the-international-chernobyl-project>.
19. U.S. Food and Drug Administration (F.D.A.), *Radiation Emergencies*. **2013**. Oct 20.
20. Aaseth J, Nurchi VM, Andersen O. *Medical Therapy of Patients Contaminated with Radioactive Cesium or Iodine*. Biomolecules. **2019**;9(12):856. DOI: 10.3390/biom9120856.
21. Hays MT. *Estimation of total body iodine content in normal young men*. Thyroid. **2001**;11(7):671-675. DOI: 10.1089/105072501750362745.
22. Salter WT. *The Endocrine Function of Iodine*. Harvard University Press, Cambridge, **1940**.
23. Sturm A, Buchholz B, Mitt IV. *Jodverteilung im menschlichen und tierischen organismus in ihrer beziehung zur schilddruse*. Deutsches Arch f klin Med. **1928**;161:227-247.
24. Hamolsky MW. *Measurement of thyroid function. Part 1: Physiology and biochemistry of the thyroid gland*. In: Bland W (ed) Nuclear Medicine. The Blakiston Division: New York, Toronto, Sydney, London, **1965**. p. 186.
25. Margaria R, De Caro L. *Principi di Fisiologia Umana, Fourth Edition, Volume 2*. Casa Editrice Dr. Francesco Vallardi, Milano. **1967**. p. 729.
26. Delange FM, Ermans AE. *Iodine deficiency*. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott-Raven: Philadelphia, New York, **1996**. p 296.

27. Brown-Grant K. *Extrathyroidal Iodide Concentrating Mechanisms*. Physiol. **1961**.
28. Gemici C, Yaprak G, Ozdemir S, et al. *Volumetric decrease of pancreas after abdominal irradiation, it is time to consider pancreas as an organ at risk for radiotherapy planning*. Radiat Oncol. **2018**;13(1):238. DOI: 10.1186/s13014-018-1189-5.
29. Bandazhevsky YI. *Chronic Cs-137 incorporation in children's organs*. Swiss Med Wkly. **2003**;133(35-36):488-490.
30. Ito C. *Trends in the prevalence of diabetes mellitus among Hiroshima atomic bomb survivors*. Diabetes Res Clin Pract. **1994**;24 Suppl:S29-S35. DOI: 10.1016/0168-8227(94)90224-0.
31. Zalutskaya A, Bornstein SR, Mokhort T, Garmaev D. *Did the Chernobyl incident cause an increase in Type 1 diabetes mellitus incidence in children and adolescents?*. Diabetologia. **2004**;47(1):147-148. DOI: 10.1007/s00125-003-1271-9. EDN: MFMCOJ.
32. Chung YS, Harada KH, Igari K, et al. *The incidence of diabetes among the non-diabetic residents in Kawauchi village, Fukushima, who experienced evacuation after the 2011 Fukushima Daiichi nuclear power plant disaster*. Environ Health Prev Med. **2020**;25(1):13. DOI: 10.1186/s12199-020-00852-x.
33. Japanese Global Data Healthcare. *Burden of pancreatic cancer is higher in Japan than other markets*. Pharmaceutical technology. Dec. 15, **2020**. <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/pancreatic-cancer-japan/26>
34. Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Heinrich HC. *Inhibition of intestinal absorption and decorporation of radiocaesium in humans by hexacyanoferrates(II)*. Int J Rad Appl Instrum B. **1991**;18(7):821-826. DOI: 10.1016/0883-2897(91)90025-g
35. Melo DR, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA. *Prussian Blue decorporation of 137Cs in beagles of different ages*. Health Phys. **1996**;71(2):190-197. DOI: 10.1097/00004032-199608000-00010.
36. Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Martínez-Núñez JM, et al. *Prussian blue as an antidote for radio-active thallium and cesium poisoning*. Orphan Drug Res. Rev. **2012**;2:13-21. DOI: 10.2147/ODRR.S31881.
37. *Nuclear Power in Japan*. World Nuclear Association. Retrieved 17 June **2012**. <https://world-nuclear.org/information-library/country-profiles/countries-g-n/japan-nuclear-power.aspx>.
38. *Major nuclear accidents around the world*. China Daily, **2017**;17(3). http://www.chinadaily.com.cn/world/2011-03/17/content_12185169.htm
39. *Atlas of cancer mortality in the European Union and the European Economic Area 1993-1997*. IARC Sci Publ. **2008**;159:1-259.
40. Uccelli R, Mastrantonio M, Altavista P, et al. *Pancreatic cancer mortality in Italy (1981–2015): a population-based study on geographic distribution and temporal trends*. Annals of Cancer Epidemiology, **2021**;5. DOI: 10.21037/ace-20-23.
41. Zrielykh L. *Analysis of statistics of pancreatic cancer in Ukraine for a period of 10 years*. Journal of Clinical Oncology. **2020**;38(15_suppl):e16721-e16721. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16721.
42. Leung KM, Shabat G, Lu P, et al. *Trends in Solid Tumor Incidence in Ukraine 30 Years After Chernobyl*. J Glob Oncol. **2019**;5:1-10. DOI: 10.1200/JGO.19.00099
43. Numeri del Cancro in Italia. Associazione Italiana di Oncologia Medica; **2018**.

AUTHOR

Sebastiano Venturi, M.D., Department of Hygiene and Public Health; ORCID: 0000-0003-1718-7927; e-mail: dr.venturi.sebastiano@gmail.com.

Received: 02.03.2022

Accepted: 12.04.2022

Published: 30.04.2022

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34
EDN: CXPWXA**ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ****А. С. Прилуцкий** 

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

✉ Прилуцкий Александр Сергеевич — aspr@mail.ru

Актуальность проблемы пищевой аллергии не вызывает сомнений. В ряде стран мира распространенность ее за последние годы увеличилась в 2 раза. Проявления пищевой аллергии, в отличие от непереносимости пищевых продуктов, являются иммунологически обусловленными заболеваниями. Иммуноопосредованные болезни, вызванные пищевыми продуктами, исходя из механизма развития, подразделяют на IgE, не-IgE-опосредованные и смешанные, отличающиеся друг от друга как клинически, так и иммунопатогенетически. По существу, любое аллергическое заболевание может быть вызвано аллергенами пищи. Следует отметить, что в настоящее время имеется несколько теорий развития аллергии. Различие эндотипов пищевой аллергии в комплексе с другими факторами, влияющими на развитие сенсибилизации и проявления аллергических реакций, вызывает широкую вариабельность фенотипических проявлений аллергопатологии. Диагностика их обеспечивает индивидуализацию и повышение эффективности профилактики и лечения пищевой аллергии. Описаны различные виды диет. Предложенная нами разрешительно-элиминационная диета сочетает преимущества всех их. Даже изолированное применение ее обеспечивает клинический эффект почти у 25% пациентов с пищевой аллергией. Особое внимание уделено методам раннего введения пищевых продуктов для создания пищевой толерантности. Охарактеризованы методы медикаментозного лечения, в том числе использования специфической иммунотерапии, различных биологических препаратов.

Ключевые слова: пищевая аллергия, профилактика, лечение, эндотипы, фенотипы, биологические препараты, диета, элиминация, разрешительно-элиминационная диета.

Для цитирования: Прилуцкий А.С. Пищевая аллергия. Возможные пути увеличения эффективности профилактики и лечения // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 2. С. 15-34. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34. EDN: CXPWXA.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34
EDN: CCKGFY**FOOD ALLERGY. POSSIBLE WAYS TO INCREASE THE PREVENTION AND TREATMENT EFFICACY****A. S. Prilutskiy** 

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

✉ Prilutskiy Aleksandr — aspr@mail.ru

The relevance of the food allergy problem is beyond doubt. In a number of countries of the world, its prevalence has increased by 2 times in recent years. Manifestations of food allergy, in contrast to food intolerance, are immunologically determined diseases. Immune-mediated diseases caused by food, based on the mechanism of development, are divided into IgE-mediated, non-IgE-mediated and mixed, differing from each other both clinically and immunopathogenetically. Essentially any allergic disease can be caused by food allergens. It should be noted that at present there are several theories of the development of allergies. The difference in food allergy endotypes in combination with other factors affecting the development of sensitization and manifestations of allergic reactions causes a wide variability in the phenotypic manifestations of allergopathology. Diagnosis of them provides individualization and increases the efficacy of the food allergies prevention and treatment. Various types of diets have been described. The permission-elimination diet proposed by us combines the advantages of all of them. Even isolated use of it provides a clinical effect in almost 25% of patients with food allergies. Particular attention is paid to the methods of early introduction of food products to create food tolerance. Methods of medical treatment are characterized including the use of allergen-specific immunotherapy and various biological preparations.

Keywords: food allergy, prevention, treatment, endotypes, phenotypes, biological drugs, diet, elimination, permission-elimination diet.

For citation: Prilutskiy AS. *Food allergy. Possible ways to increase the prevention and treatment efficiency.* Juvenis scientia. 2022;8(2):15-34. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34.



Введение. Термин «аллергия» предложил в 1906 году К. Пирке, который под ним понимал «измененную реактивность организма». Следует отметить, что из различных аллергических заболеваний, болезней, вызываемые пищевыми аллергенами, являются наиболее частыми. Кроме того, во многих случаях они являются первыми из всех аллергических болезней, регистрирующихся у пациентов. Многие авторы подчеркивают, что пищевая аллергия является началом «атопического марша» и после или на фоне продолжения клинических проявлений ее, у многих пациентов возникают реакции гиперчувствительности к другим аллергенам, таким как бытовые, пыльцевые, лекарственные и др. Следует подчеркнуть, что в течение последних лет количество пациентов, страдающих пищевой аллергией, существенно возросло, причем в некоторых странах число лиц с аллергией к продуктам питания увеличилось в 2 раза [1–3].

Классификация. Реакции на пищевые продукты можно классифицировать по-разному. Чаще всего их делят на токсические, психологические и нетоксические реакции. Токсические реакции — это реакции, обусловленные токсическими веществами, вызывающими расстройства у любого человека. Обычно они возникают после поступления бактериальных токсинов (*Clostridium botulinum*), микотоксинов, тяжелых металлов, химических веществ (пестицидов, удобрений) или природных загрязнителей (цианогенгликозиды и др.), употребления ядовитых продуктов. Реакция зависит в основном от употребленной дозы, а не индивидуальной восприимчивости, что дает возможность предсказания тяжести и типа реакции на них. Например, это употребление по ошибке ядовитых грибов. Следует отметить, что токсические соединения также могут накапливаться в различных продуктах при их хранении и обработке. Вследствие этого потребление их может также вызывать токсические реакции. В настоящее время прогрессивно растет

интерес к использованию различных растительных ингредиентов в лекарствах, чае или в других продуктах. Это очень широкий перечень различных соединений, включающих аристолоховые кислоты, пирролизидиновые алкалоиды, бета-каротин, кумарин, алкенилбензолы, эфедриновые алкалоиды и синефрин, цианогенные гликозиды и др. Механизмы действия токсинов, в том числе и фитотоксинов, разнообразны. Следует указать, что ряд из них имеют реакционноспособные алкилирующие группы, которые могут реагировать с макромолекулами клеток, что может обуславливать токсическое действие на них. Необходимо отметить, что эти, имеющие химически активные группы фитотоксины, реагируя с молекулами ДНК, также могут вызывать генотоксичность [4]. Другая группа фитотоксинов может, по-видимому, действовать как нейротоксины, взаимодействуя с нейромедиаторными системами. Нетоксические реакции, вызванные пищевыми продуктами, можно разделить на иммунологические и неиммунологические. Таким образом, только нетоксические иммунологические реакции являются аллергическими. При этом аллергические болезни (реакции), обусловленные приемом пищевых продуктов, индуцируются различными иммунопатологическими механизмами. Исходя из вышеизложенного, пищевой аллергией являются заболевания, связанные с приемом пищевых продуктов и/или пищевых добавок и вызванные специфическими как IgE-, так и не-IgE-зависимыми иммунопатологическими реакциями (различными, в том числе клеточно-зависимыми) или их сочетаниями (Рисунок 1).

Краткая клиническая характеристика и диагностика. Следует отметить широкий перечень болезней [1, 3, 5], обусловленных этими механизмами (Таблицы 1, 2, 3). Наиболее распространенный тип аллергической реакции на продукты питания является IgE-опосредованная пищевая аллергия. Симптомы варьируют от легкого зуда и кожных

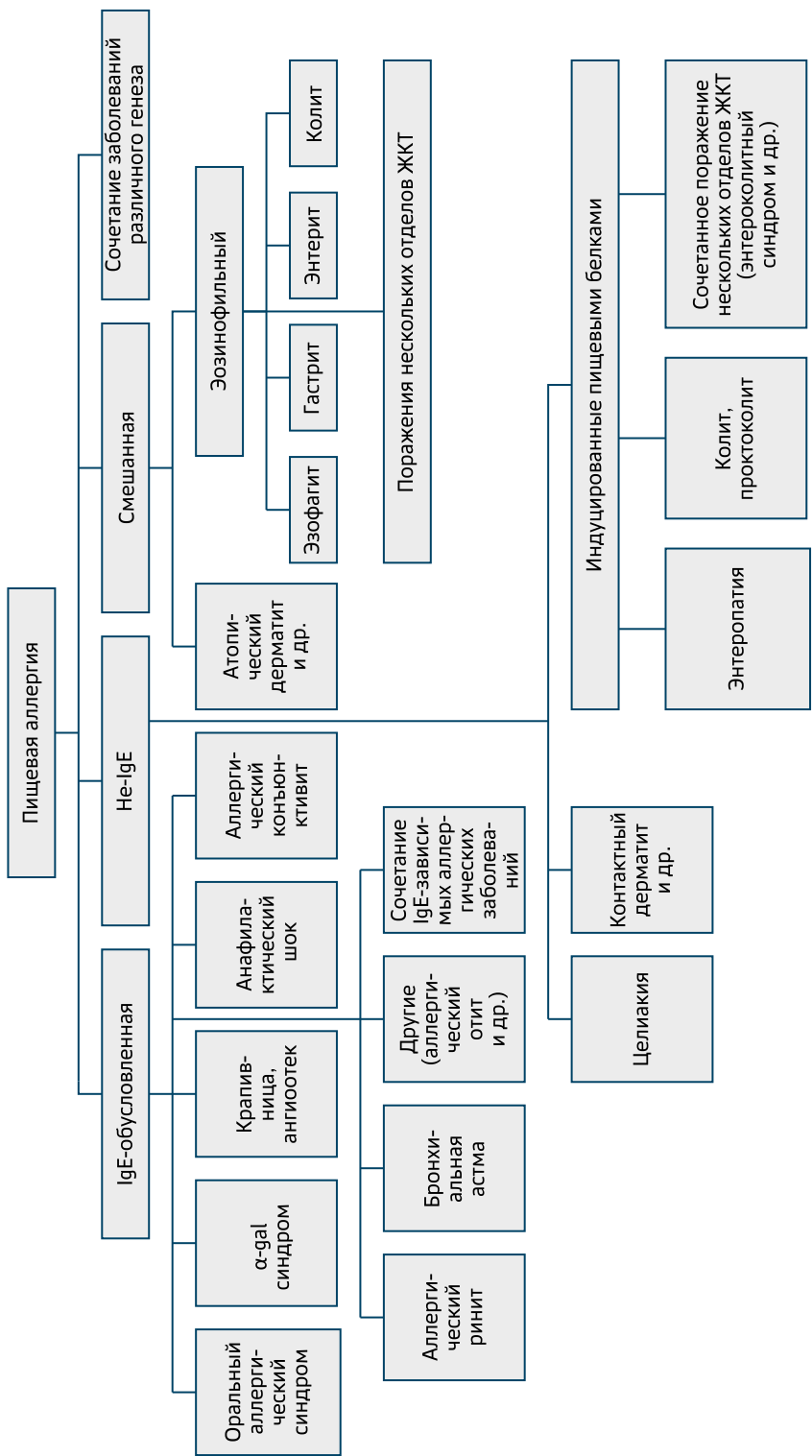


Рисунок 1. Классификация заболеваний, вызванных пищевой аллергией

высыпаний до тяжелой анафилаксии (Таблица 1). Как правило, IgE-опосредованная пищевая аллергия проявляется аллергическими симптомами, возникающими в течение не более 2 часов после употребления продуктов, к которым пациент имеет значимую сенсибилизацию. Нередко диагноз связи аллергического заболевания выставляется предварительно клинически на основании данных анамнеза. Часто связь с какими-то продуктами определяется самим пациентом или его родителями (если больной — ребенок) после 2–3 обострений. Часть пациентов или их родителей приходят уверенными, что больной имеет аллергию к определенным 1–5 продуктам. Как правило, это аллергены, имеющие наиболее сильный, индуцирующий аллергию, потенциал. Особенное место занимает выявленный в последнее время альфа-gal синдром, включающий: немедленную повышенную чувствительность к препаратам, содержащим олигосахарид галактозу- α -1,3-галактозу, и отсроченную гиперчувствительность на прием красного мяса млекопитающих (говядины, свинины, баранины, мяса лося и др.). Он имеет много особенностей, которые расширяют парадигму пищевой аллергии, в том числе и то, что реакции возникают обычно через 3–6 часов после приема пищи, а в анамнезе пациенты часто хорошо переносят данное мясо в течение многих лет до развития аллергических реакций [6, 7]. Из-за повсеместного использования продуктов, полученных от млекопитающих (мясо, внутренние органы, мясные субпродукты, желатин, молоко и молочные продукты), олигосахарид галактоза- α -1,3-галактоза содержится во многих пищевых продуктах, лекарствах, товарах для личного пользования, стабилизирующих соединениях и др. [6, 8]; добиться полного исключения данного аллергена сложно.

Из клинически важных методов для диагностики причинно-значимых продуктов, вызывающих аллергию, также используется ведение пищевого дневника. Клинически

значимой для диагностики часто бывает элиминационная диета. Параллельно в сыворотке крови определяются концентрации специфических IgE-антител [9]. В наше время методы специфической алергодиагностики могут проводиться с использованием молекул аллергенов как нативных, так и рекомбинантных. Для диагностики IgE-опосредованной пищевой аллергии *in vivo* также возможно использование прик и прик+прик тестов [10]. Вместо оральных провокационных тестов может быть применено пробное введение пищевых продуктов. Все эти методы в комплексе с анализом анамнеза, клиническими и инструментальными исследованиями и определением концентрации общего IgE являются важными для диагностики как наличия собственно немедленного типа аллергии, так и наличия сенсибилизации и аллергии к определенным продуктам питания, аллергенным молекулам. Проведенное обобщение показывает, что в большинстве проанализированных заболеваний среди таких продуктов чаще всего встречаются молоко и яйца. При этом аллергия к вышеуказанным продуктам наиболее часто встречается и у младенцев. Необходимо указать, что аллергия к молоку и яйцам, как правило, у младенцев сравнительно недолгая и прекращается в течение 1–3 лет. И это касается не только IgE-зависимых заболеваний, но также справедливо и для индуцированных пищевыми белками не-IgE зависимых заболеваний — энтеропатии (энтерита), энтероколита, проктоколита и др. (Таблица 1, Таблица 2). Необходимо отметить, что ряд аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, обусловленных пищевой аллергией, являются в подавляющем большинстве случаев следствием синдромов перекрестной аллергии (пыльца-пища и др.). Лабильные эпитопы молекул аллергенов вызывают возникновение орального аллергического синдрома. Во многих случаях он является результатом перекрестной сенсибилизации. Следует отме-

Таблица 1

Особенности IgE-опосредованных заболеваний, вызванных пищевой аллергией

Показатели	Ig E-опосредованные заболевания			
	Оральный аллергический синдром	Крапивница	Ангиоотек	α -gal синдром
Возраст возникновения	Дети чаще старшего возраста, взрослые	Дети чаще старшего возраста, взрослые	Взрослые чаще, чем дети	Взрослые 40-60 лет, существенно реже дети
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Фрукты и овощи, имеющие перекрестную реактивность к пыльце	Пшеница, рыбопродукты, белки коровьего молока, яйца, арахис и орехи, рыба и морепродукты, соя, злаки	Пшеница, рыбопродукты, белки коровьего молока, яйца, арахис и орехи, рыба и морепродукты, соя, злаки	α -gal, красное мясо (говядина, свинина), молоко, сыр, желатин, многие лекарства, товары для личного пользования
Характеристика аллергенов	Лабильные при нагревании, под действием соляной кислоты, ферментов ЖКТ	Стабильные	Стабильные	Стабильные, карбогидратная молекула
Типичные симптомы	Зуд полости рта, отек слизистой рта, языка, губ, гиперемия, афты и др.	Уртикарии, зуд	Плотный, малоотличимый от кожи отек, охриплость, затруднение дыхания, боли в животе	Крапивница, анафилаксия, гастроинтестинальные симптомы
Сочетания с другой аллергической патологией	Как правило, нет	Может сочетаться с АР, ангиоотеком, atopическим дерматитом и др.	АР, крапивница и другие проявления пищевой аллергии	Часто комбинация вышеперечисленных заболеваний
Тяжесть течения	Относительно легкое	Как правило, средней тяжести	Могут быть тяжелые, жизнеугрожающие реакции при отеке гортани, слизистой ЖКТ	У многих лиц тяжелые анафилактические реакции

Таблица 1 (продолжение)

Показатели	Ig E-опосредованные заболевания				
	Респираторные		Конъюнктивит	Пищевая анафилаксия	
	Ринит	Астма		ИФУ	без индукции
Возраст возникновения	Чаще 8 лет и старше; взрослые	Чаще 8 лет и старше; взрослые	Чаще 8 лет и старше; взрослые	Подростки, взрослые	Чаще взрослые, дети
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Имеющие перекрестную реактивность с пыльцой*	Имеющие перекрестную реактивность с пыльцой*	Имеющие перекрестную реактивность с пыльцой*	Пшеница, моллюски, сельдерей, рыба, арахис, фрукты, молоко	Любые, чаще орехи, персик, моллюски, рыба, молоко, яйца

Показатели	Ig E-опосредованные заболевания				
	Респираторные		Конъюнктивит	Пищевая анафилаксия	
	Ринит	Астма		ИФУ	без индукции
Характеристика аллергенов	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные
Типичные симптомы	Ринорея, зуд, отек слизистой носоглотки, затруднение дыхания через нос и др.	Экспираторная одышка, дистантные сухие хрипы, теплый цианоз и др.	Зуд глаз, слезотечение, покраснение конъюнктивы и др.	Анафилактический шок, чаще легкой или средней степени тяжести	Более тяжелые формы анафилактического шока с выраженной гипотензией, потерей сознания и др.
Сочетания с другой аллергической патологией	Часто — с конъюнктивитом, может сочетаться с астмой и др.	Может сочетаться с АР, ангиоотечком, atopическим дерматитом и др.	Часто — с АР, крапивницей, другими проявлениями пищевой аллергии	Часто — комбинация с астмой, крапивницей и др.	Комбинация с астмой, крапивницей и др.
Тяжесть течения	Чаше относительно легкое	Как правило, средней тяжести	Чаше относительно легкое	У многих тяжелые анафилактические реакции	Тяжелое

* — фрукты, овощи, злаки и др.; синдром пища-пыльца;
АР — аллергический ринит, ИФУ — индуцированная физическими упражнениями.

тять также, что в ряде случаев, при вдыхании аллергенов фруктов и овощей или других продуктов при их аэролизации, симптомы аллергического конъюнктивита, ринита, астмы могут быть обусловлены лабильными, конформационными эпитопами. Такой пример в нашей практике имеется. Пациентка 35 лет неоднократно сообщала о возникновении немедленных симптомов (в течение 5–10 минут) аллергического конъюнктивита и ринита в процессе изготовления ею свежего апельсинового сока. Все операции (подготовка фруктов, нарезка и др.) проводились пациенткой в перчатках. В анализах IgE к экстракту апельсина 0,25 МЕ/мл. При этом прик+прик тест к кожуре и цедре апельсина через 15 минут, соответственно, 4 и 5 мм. Положительный и отрицательный контроли (к гистамину и разводящей жидкости), соответственно, 3 и 1 мм. Интенсивность возникших симптомов после прекращения контакта с аэрозолями аллергенов апельсина (паци-

ентка перешла из кухни в другую изолированную комнату) моментально уменьшилась, через 45 минут симптомы исчезли. Следует отметить, что мы неоднократно наблюдали симптомы аллергического конъюнктивита, ринита, приступы бронхиальной астмы у пациентов, имеющих рецидивирующую крапивницу вследствие пищевой аллергии, которые возникали при работе на кухне (жарке яиц, рыбы, борщевых приправ и др.) в связи с вдыханием паров подсолнечного масла. При этом у данных больных нами были зарегистрированы диагностически значимые уровни IgE антител ($\geq 0,35$ МЕ/мл) к подсолнечному маслу.

В настоящее время аллергические реакции, не опосредованные IgE, менее изучены, чем аллергические реакции на пищевые продукты, вызванные другими механизмами. Пищевая аллергия, не опосредованная IgE, охватывает широкий спектр расстройств, поражающих желудочно-кишечный тракт

(аллергический проктоколит, энтеропатия и синдром энтероколита, индуцированных пищевыми белками), целиакию, аллергический контактный дерматит, вызванный продуктами питания (Таблица 2). Следует отметить, что в патогенезе данных заболеваний специфические IgE не играют определяющую роль [3]. Среди заболеваний данными индуцированными не-IgE механизмами болезнями сочетание с IgE-аллергическими болезнями регистрируется у сравнительно небольшого количества лиц. Продемонстрировано, что после введения в питание причинно-значимых аллергенов (как первого, так и повторного, после проведенного курса лечения), симптомы данных заболеваний появляются отсроченно — через часы, дни и даже недели в зависимости от их характера.

Целиакия, или глютенная энтеропатия, — многофакторная болезнь, при которой очень важна генетическая предрасположенность. Показано, что более 90% больных имеют аллоантигены системы HLA — гаплотип DQ2 и/или DQ8 [11]. Следует отметить, что данное заболевание возникает вследствие Т-клеточно-опосредованного хронического воспалительного процесса и может проявляться помимо кишечных симптомов широким спектром внекишечных проявлений [12]. Проявления контактного аллергического дерматита, вызванного пищевыми продуктами, могут возникать как у детей, так и взрослых. При этом они достаточно характерны. Кожные высыпания имеют особенности и в ряде случаев типичную локализацию. Как правило это кисти рук, лицо, особенно губы, околоорбитальные области и др. Перечень продуктов, вызывающих контактный аллергический дерматит, достаточно широк и включает в себя также пищевые добавки и другие низкомолекулярные вещества (Таблица 2). Следует отметить, что несмотря на то, что это заболевание относится к не-IgE-зависимым, в анамнезе у данных больных довольно часто регистрируются сопутствующие atopические болезни.

Группа эозинофильных гастроэнтерологических болезней включает в себя эозинофильный эзофагит, гастрит, гастроэнтерит и эозинофильный колит (Таблица 3). Данные заболевания чаще поражают женщин. Клинические проявления варьируют [13, 14] в зависимости от возраста, локализации, протяженности поражения желудочно-кишечного тракта и степени тяжести поражения, которое определяется гистологически (инфильтрация эозинофилами различных слоев слизистой желудочно-кишечного тракта). Важное значение имеет длительность заболевания, сроки и схемы применения диетического лечения, лекарственных препаратов, их эффект. Сбор подробного анамнеза, наряду с физикальным обследованием, очень важен, как для установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики (так как она сложна), так и для определения характера течения болезни, эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Гистологическое исследование слизистой имеет первостепенное значение для всех эозинофильных заболеваний ЖКТ. Показано, что определение глубины и характера поражения слизистой важно для конкретизации диагноза, тяжести, лечебно-профилактических мер, прогноза болезни. Так, между клиническими симптомами и данными гистологических исследований установлена существенная корреляционная связь у детей, страдающих эозинофильным эзофагитом. У младенцев и детей младшего возраста часто регистрируется рвота, трудности с кормлением, рефлюкс и задержка развития, но с возрастом такие симптомы как боли в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс и тошнота становятся более доминирующими [15]. В последующем у подростков и взрослых дисфагия и обструкция пищевода пищевым комком становятся преобладающими симптомами. Все вышеизложенное связано с изменением фенотипа эозинофильного эзофагита в процессе развития заболевания.

Таблица 2

Характеристика не-IgE-опосредованных заболеваний, вызванных пищевой аллергией

Показатели	Индукцированные пищевыми белками:			Целиакия	Контактный аллергический дерматит
	Проктоколит	Энтеропатия	Энтероколит		
Возраст возникновения	Первые месяцы жизни, часто при грудном вскармливании	Чаще в течение первых 9 месяцев жизни	Дети часто с момента введения коровьего молока, прикорма (бывает при грудном вскармливании), редко взрослые	Дети и взрослые	Чаще взрослые, реже дети
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Коровье молоко, соя, яйца	Коровье молоко, соя, яйца, пшеница	Коровье молоко, соя, рис, зерновые, бобовые, птица, рыба, яйцо	Пшеница, рожь, ячмень, продукты, которые содержат глютен	Продукты (манго, масло кешью, лимон); специи (паприка, гвоздика, корица, мускатный орех); пищевые добавки
Характеристика аллергенов	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные
Типичные симптомы	Стул с прожилками слизи, крови, пенистый	Вздутие живота, водянистая, бескровная диарея, рвота	Повторяющаяся рвота, водянистая диарея, иногда с примесью крови	Классические и атипичные — диарея, стеаторея, вздутие, боли в животе и др.	Острый — зуд, эритема, отек, инфильтрация и др.; Хронический — зуд, эритема, лихенификация и др.
Другие, в том числе общие, симптомы	Нет. Редко анемия легкой степени	Усталость, анемия, нарушение роста	Иногда вялость, гипотония, гипотензия, метаболические нарушения и др.	Потеря веса, нарушение роста, усталость и др.	Редко
Сочетание с другими аллергическими болезнями	Атопический дерматит у 10–20% пациентов	10–25% пациентов	Астма, аллергический ринит, атопический дерматит (от 25 до 57%)	Атопический дерматит, астма, эозинофильный эзофагит	Атопический дерматит и др.

В детском возрасте преобладает воспалительный фенотип, который может трансформироваться в фиброзостенозирующий [16]. Стриктуры у маленьких детей встречаются редко, но к 30–40 годам почти 80% взрослых, страдающих данным заболеванием, испытывают дисфагию, а 30–50% из них имеют обструкцию [17]. При этом количество тканевых эозинофилов становится в ряде случаев меньше, чем при воспалительном фенотипе.

Следует отметить, что аналогичную зависимость характера как симптомов, так и поражения слизистой повторяют исследования, выполненные в отношении эозинофильного гастроэнтерита. Поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя может проявляться тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей и потерей массы тела. Распространение патологического процесса и на мышечный слой («мышечный вариант») может вызывать кишечную непроходимость и перфорацию. Субсерозный вариант встречается достаточно редко и может проявляться асцитом и вздутием живота. Зависимость симптомов от характера поражения слизистой отмечается также у больных эозинофильным проктоколитом.

К аллергическим заболеваниям, вызванным пищевыми продуктами и имеющим смешанные механизмы развития (как IgE, так и не-IgE), в настоящее время относят также и атопический дерматит. Нельзя не указать на важную, ведущую роль во многих случаях в патогенезе болезни IgE-зависимого механизма. Однако развитие данной патологии невозможно объяснить без учета кожных поражений, которые являются отличительной чертой атопического дерматита. В начальном остром периоде атопического дерматита в коже наблюдается накопление как Т-хелперов 2 типа, так и Т-хелперов 22. При этом отмечается возрастание уровня Т-хелперов 17 и др. Медиаторы, вырабатываемые в этой фазе, способствуют нарушению кожного барьера и активируют различные типы клеток, таких как кератиноциты, которые усиливают воспаление кожи за счет высвобождения провоспалительных цитокинов. Заболевание продолжает прогрессировать с увеличением роли Т-хелперов 1 типа и наличием существенного влияния Т-хелперов 2 типа. Нельзя не указать также на то, что в ряде случаев обострения атопического дерматита протекают по типу отсроченных реакций (через 6–12 часов) и др.

Диагностика аллергических заболеваний зависит от механизма аллергической патологии и формы заболевания [18]. Как правило, она включает данные анамнеза, физикального исследования, инструментального и лабораторного обследования. При этом применяются тесты *in vivo*. Перечень используемых исследований отличается в зависимости от вышеуказанных данных. Так, при подозрении на эозинофильные гастроэнтерологические болезни, помимо ряда общих тестов, важными для установления диагноза и этиологии болезни является проведение биопсии слизистой с гистологическим исследованием ее [18]. Следует отметить, что эозинофильные гастроэнтерологические заболевания возникают в любом возрасте. В отличие от большей заболеваемости мужчин эозинофильным эзофагитом, при других гастроэнтерологических эозинофильных заболеваниях гендерной предрасположенности не выявлено. Вместе с тем, необходимо учитывать, что заболеваемость всеми эозинофильными гастроэнтерологическими болезнями часто сочетается с атопической патологией (Таблица 3). Поэтому, если клиницист сталкивается с пациентом, имеющим проявления атопии и дисфагию, необходимо проводить обследование для исключения данной патологии. Более ранняя диагностика эозинофильных гастроэнтерологических болезней улучшает прогноз течения данных заболеваний. Следует отметить, что предположить возможность наличия этой патологии может помочь простой тест. Во многих случаях (более чем в 50%) у больных с эозинофильными гастроэнтерологическими заболеваниями определяется эозинофилия периферической крови (от 5 до 33%). При этом следует указать, что повышение уровня интерлейкина-5 регистрируется нередко также и у больных атопическими заболеваниями. Часто у таких больных выявляется и эозинофилия периферической крови. Поэтому гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки является главным специфическим тестом,

Таблица 3

**Характеристика аллергических болезней, вызванных пищевыми продуктами
и обусловленных смешанными механизмами**

Показатели	Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта:			Атопический дерматит
	эзофагит	гастроэнтерит	колит	
Возраст возникновения	Может быть с первого года жизни до 11 лет (49%); часто взрослые, подростки	Часто в течение первых месяцев жизни и до 5 лет, взрослые	Дети и взрослые	Чаще дети, реже взрослые
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Молоко коровье, соя, яйца, пшеница, рыба, грецкие орехи	Коровье молоко, яйца, соя, рыба и морепродукты, орехи, пшеница	Коровье молоко, яйца	Белки коровьего молока, яйца, арахиса, рыбы, сои, злаков
Характеристика аллергенов	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные
Типичные симптомы	Гастроэзофагорефлюкс-подобные симптомы (отрыжка, срыгивание, боль в эпигастрии или за грудиной, рвота, изжога) и др.	Срыгивание, рвота, вздутие, приступообразные боли в животе, режущая диарея (водянистая со слизью, прожилками крови), иногда чередующаяся с запорами и др.	Вздутие, боль в животе, тенезмы, диарея со слизью или кровью; также может быть инвагинация, перфорация; иногда рвота	Критерии Hanifin и Rajka — зуд и др.; типичные для стадий атопического дерматита высыпания (экзематозные и др.).
Другие, в том числе общие, симптомы	Иногда анемия, боль за грудиной и др.	Анемия, гипоальбуминемия, потеря веса, нарушение роста	Иногда задержка роста	При расширенной элиминационной диете может возникать анемия, задержка роста и др.
Сочетание с другими аллергическими заболеваниями	Частое (аллергический ринит, астма, атопический дерматит и др.), до 50% лиц и более	Частое (аллергический ринит, астма, атопический дерматит и др.), до 50% лиц и более	Частое (аллергический ринит, астма, атопический дерматит и др.), до 50% лиц	Часто проявления атопического марша (аллергический ринит, конъюнктивит и др.)

устанавливающим в комплексе с клиническими показателями эозинофильные гастроэнтерологические заболевания. Показатели, являющиеся диагностически значимыми, отличаются в зависимости от исследуемого отдела ЖКТ и составляют в слизистой: пищевода >15–17 эозинофилов в поле зрения; желудка, тонкой и толстой кишки, соответственно, >30; >52–56; >64–100 эозинофилов

в поле зрения [18]. Необходимо подчеркнуть, что важными специфическими диагностическими тестами (наряду с исследованием специфических IgE, реакции клеток на аллергены) являются клинически и/или инструментально, лабораторно подтвержденные оценки различных элиминационных тестов, оральной провокационной пробы или других ее видов.

Эндотипы и фенотипы пищевой аллергии.

Отличия механизмов развития пищевой аллергии (Рисунок 1) обуславливают наличие различных ее эндотипов. Во многих случаях при анализе анамнеза заболевания у больных имеетсяотягощенный семейный анамнез. Следует также отметить, что развитие различных аллергических заболеваний связывается с рядом генетических маркеров. Показано, что многие гены такие как гены филлагрина, HLA, интерлейкина-13, 10 и др. связаны с развитием пищевой аллергии [19, 20]. С рядом аллоантигенов главного комплекса гистосовместимости связывается как высокий уровень IgE в сыворотке крови пациентов, так и высокий синтез антител класса IgE в ответ на ряд антигенов и аллергенов [19, 21]. Комплексное взаимодействие вышеуказанных наследственных и средовых факторов определяет возникновение различных аллергических заболеваний (в том числе имеющих различные механизмы) и их фенотипов [19, 20]. Следует отметить, что именно индивидуальный учет характера имеющихся фенотипов заболеваний, вызванных пищевой аллергией, совместно с характеристикой эндотипа (или эндотипов) болезни лежат в основе персонифицированного подхода к лечению. Этот подход и дает как правило увеличение эффективности терапии.

Разработка новых терапевтических препаратов. Необходимо отметить, что в настоящее время имеется много разнообразных методов лечения пищевой аллергии. Среди них — использование различных медикаментозных препаратов, в том числе применяющихся как местно, так и системно. Многие из этих лекарственных средств хорошо зарекомендовали себя в процессе многолетнего применения. Следует подчеркнуть, что именно развитие медицины, углубление знаний в области этиологии и патогенеза пищевой аллергии обуславливает разработку новых препаратов [22]. При этом необходимо указать, что использование их также целесообразно осуществлять в соответствии

с механизмом развития конкретного заболевания у каждого больного, учитывая имеющийся фенотип, а также наличие сопутствующих болезней (в том числе и аллергических). Для более точной характеристики имеющихся механизмов развития болезней (в том числе пищевой аллергии) целесообразно использовать надежные (в том числе неинвазивные) биомаркеры [23]. Поскольку они имеются не для каждого механизма развития пищевой аллергии, в настоящее время ведется интенсивный поиск новых биомаркеров [24]. При этом для более точной характеристики имеющихся эндотипов и фенотипов пищевой аллергии у пациентов в настоящее время предлагаются новые комплексные технологии, учитывающие многие показатели (секвенирование генома, исследование эпигенетических факторов, протеома, метаболизма пациентов и др.). Разработанные новые биологические препараты уже используются для увеличения эффективности лечения различных эндо- и фенотипов аллергических заболеваний [25]. Довольно широко применяются моноклональные анти-IgE антитела (омализумаб). Дупилумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело IgG4 человека, направленное против α -цепи рецептора IL-4 (IL-4R α), общего как для IL-4, так и для IL-13. Первым сообщением о его эффективности при лечении пищевой аллергии были данные о пациенте с тяжелым атопическим дерматитом, который перестал реагировать на ранее ответственные за аллергические реакции пищевые продукты. Существенное улучшение данного заболевания со снижением зуда при применении дупилимаба было зарегистрировано и в других исследованиях [26]. Дупилумаб также продемонстрировал эффективность и безопасность при других аллергических заболеваниях, таких как эозинофильный эзофагит [27]. Интенсивно исследуются и прочие препараты. Среди них блокаторы аларминов IL-33, IL-25, TSLP и IL-13. Тимический стромальный лимфопозитин

(TSLP) способствует дифференцировке CD4+ клеток в сторону Т-хелперов 2 типа. Интерлейкины-25 и 33 вызывают увеличение продукции интерлейкинов-4 и 13, активируют тучные клетки и др. Также проводятся исследования антагонистов молекул, участвующих в патогенезе эозинофильных желудочно-кишечных заболеваний, таких как IL-6, IL-8 и, прежде всего, IL-5 и интегринов (SIGLEC-8 и др.). Одобрены к клиническому использованию меполизумаб, реслизумаб (моноклональные антитела к IL-5), бенрализумаб (моноклональные антитела к рецептору IL-5). Необходимо отметить продолжающиеся разработки новых небиологических препаратов для лечения аллергии (это ингибиторы янус-киназ, рецепторов хемоаттрактантов и др.). При этом эндо и фенотипические характеристики болезни пациента являются основой персонифицированного подхода.

Диета как этиологический метод профилактики и терапии. Существует несколько классификаций терапевтических средств, применяющихся при лечении аллергических заболеваний, вызванных пищевыми продуктами. Вместе с тем, все используемые

лекарственные препараты и меры можно разделить, прежде всего, на 3 группы: этиологические; патогенетические и симптоматические, подразделяемые каждая на специфические и неспецифические. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев наиболее эффективными являются, прежде всего, лекарственные средства и подходы этиологической направленности. Первыми из них, как профилактическими, так и лечебными, являются диетические и иммунотерапия. Используемые типы эмпирических и целевых диет представлены в таблице 4.

Следует отметить, что они применяются при пищевой аллергии, вызванной различными механизмами (как IgE, так и не-IgE и смешанными). Наиболее ранними, используемыми для лечения и предупреждения обострений аллергических заболеваний диетами являются элиминационные. Практика работы показывает их эффективность [28–31]. Только применения диеты с исключением причинно-значимых продуктов может быть достаточно для излечения и профилактики рецидивов пищевой аллергии. В зависимости от необходимости и при наличии

Таблица 4

Типы и возможности эмпирических и целевых диет, используемых для диагностики, профилактики и лечения пищевой аллергии [28, с модификациями]

Типы эмпирических и целевых диет	Использование для:				
	диагностики	лечения	профилактики:		
			первичной	вторичной	третичной
Элиминационные	+++	+++	– (+)	++	++
Интервенционные	– (+)	++	++	+	+
Разрешительно-элиминационные	+++ (++)	++++	+++ (+)	++++	++++
с введением лечебно-профилактических препаратов	–	++	+(+)	+(+)	+(+)

результатов анамнеза, предварительных исследований применяться могут как эмпирические, так и целевые элиминационные диеты. Учитывая количество исключаемых продуктов и характер применяемого диетического питания, они подразделяются на диеты: 1. С исключением одного или небольшого количества продуктов; 2. Олигоантгенные с исключением многих продуктов; 3. Полуэлементные; 4. Элементные, использующие в качестве продуктов питания смеси аминокислот, пептидов.

В зависимости от тяжести симптомов и количества вызывающих болезнь продуктов можно использовать различные подходы в проведении диетотерапии. Первый — при наличии надежных диагностических критериев исключить сразу все вызывающие обострения продукты, если их не подавляющее количество из имеющегося ассортимента. При назначении эмпирических диет часто используется «подход снизу вверх», при котором продукты, вызывающие заболевание, последовательно исключаются в зависимости от их риска, то есть частоты вызова ими аллергического заболевания, без широкого ограничения непредвиденных триггеров. Третий «нисходящий подход» может быть оправдан в наиболее тяжелых случаях, когда аллергическое заболевание течет тяжело и имеет осложнения (нарушение роста, обезвоживание и др.). Этот подход заключается в начальном отказе от широкого спектра продуктов. При этом иногда используется элементная диета, с последовательным введением отдельных продуктов при тщательном наблюдении за симптомами болезни (наличие рецидивов и др.), общим состоянием пациента. Четвертый вариант проведения диетического лечения (при наличии выраженной сенсibilизации ко всем имеющимся продуктам — это элементная диета (использование аминокислот, глубоко гидролизированных смесей и др.) и/или выбор наименее аллергенных для больного минимума продуктов. В зависимости от конкрет-

ных условий в динамике данные подходы могут комбинироваться, может применяться последовательная смена, их вариации.

Следует отметить, что эмпирические и целевые диеты могут использоваться совместно. Так часто и получается в практике, когда наряду с имеющимися в анамнезе данными о связи обострений пищевой аллергии с какими-то конкретными продуктами исключаются продукты, наиболее часто вызывающие реакции у большинства пациентов.

Так, за рубежом принят перечень продуктов, которые наиболее часто (>90% случаев) вызывают обострения пищевой аллергии, обусловленной IgE-зависимым механизмом. К данному перечню относятся аллергены так называемой большой восьмерки — коровье молоко, яйца, сои, арахиса, орехов, злаков, рыбы и морепродуктов [32]. Вместе с тем, следует отметить, что имеющиеся исследования подтверждают наличие характерных особенностей частоты аллергии к различным пищевым продуктам в зависимости от возраста пациентов, региона, расы и др. Имеются также особенности сенсibilизации к ряду продуктов и в наших регионах. Исследования наших ученых показывают, что дети часто имеют обострения аллергических заболеваний при употреблении овощей и фруктов [10, 29, 30]. Необходимо указать, что частота аллергических реакций на продукты и сенсibilизации к ним существенно меняется с возрастом. Это связано с целым комплексом причин, из которых одними из важнейших являются изменяющаяся, расширяющаяся диета, меняющиеся пищевые привычки детей в процессе взросления; возрастание синтеза IgE-антител, генетические особенности, развитие пыльцевой, бытовой аллергии с наличием перекрестных реакций и др. [21, 33]. В ряде исследований отмечено, что у мальчиков наблюдается значительно более высокая распространенность IgE-сенсibilизации. До пубертата у них также отмечается более высокая частота клинических проявлений аллергии, но после полового

созревания у женщин частота аллергических заболеваний существенно повышается. О значимости половых различий говорит то, что менструальный цикл влияет на уровень IgE и др. Следует отметить, что некоторые высокочувствительные люди легко реагируют даже на незначительные количества аллергенов, поступающих *per os*, или при контакте их с другими слизистыми оболочками, кожными покровами человека. Например, автор наблюдал ребенка, который реагировал немедленным возникновением зуда, а затем и волдыря на пальце после прикосновения его к рыбе. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость строгого соблюдения гигиенических мер, так как ряд аллергенов могут длительно сохраняться в окружающей среде. Так было установлено, что антигены арахиса обнаруживаются на поверхности стола через 110 дней после того как арахисовое масло было размазано в том месте. Обнадеживающим фактом стало то, что аллергены перестали обнаруживаться после очистки поверхности влажной дезинфицирующей салфеткой. Аллергические реакции немедленного типа на молоко регистрируются и у детей, и взрослых. Для предупреждения рецидивов заболевания используется элиминация коровьего молока с заменой его на глубоко гидролизированные смеси. Части лиц с отсутствием или недостаточным эффектом при применении их назначаются аминокислотные смеси. Они представляют собой синтетические, полноценные по питательным веществам, безантигенные смеси на основе коровьего молока, содержащие свободные аминокислоты, которые используются при лечении детей раннего возраста с тяжелым течением аллергии (анафилаксия и др.), вызванной коровьим молоком [34]. Следует отметить, что обычно при исключении продуктов, вызывающих немедленные аллергические реакции, симптомы, прекращаются в течение 2–3 дней (бронхиальная астма, крапивница, аллергический ангиоотек и др.). Помимо диетотерапии в лечении аллерги-

ческих IgE-зависимых заболеваний используются различные лекарственные препараты, в зависимости от имеющегося заболевания, как местного (кремы, ингаляторы и др.), так и системного (антигистаминные, антилейкотриеновые, гормональные и др.) применения.

Основным методом лечения не-IgE-обусловленных желудочно-кишечных аллергических заболеваний также является удаление из рациона продуктов, вызывающих болезнь. Коровье молоко — наиболее частый триггер индуцированного пищевыми белками энтероколита и др. В связи с этим рекомендуется замена смесей, содержащих коровье молоко, на смеси с глубоким гидролизом. Отмечено, что большинство пациентов реагируют на это относительно быстрым исчезновением (через 1–2 недели) симптомов болезни. Приблизительно только 10–20% пациентов могут нуждаться в аминокислотных смесях (элементарной диете). Приемлемыми (при переносимости) являются смеси на основе сои, хотя обычно их избегают из-за высокой перекрестной реактивности с коровьим молоком, наблюдаемой примерно у 30–60% пациентов с индуцированными пищевыми белками энтероколитом, энтеропатией и колитом. При необходимости или недостаточном эффекте диеты используют гормональную терапию. Во всех случаях при лечении следует избегать частично гидролизированных смесей. Следует отметить, что при грудном вскармливании и наличии у детей индуцированных пищевыми белками энтероколита, энтеропатии и др. следует рассмотреть вопрос об исключении из диеты матери коровьего молока и содержащих его продуктов. Необходимо отметить, что вышеуказанные заболевания могут быть вызваны также приемом других пищевых продуктов (Таблица 2). Так имеются данные, что в США чаще всего вышеуказанные заболевания вызваны соей. Часто индуцированные пищевыми белками не IgE-зависимые аллергические болезни вызваны сенсibilизацией к 1–2 продуктам,

хотя случаи аллергии к нескольким продуктам также нередки.

Диетотерапия также определена как эффективный терапевтический подход у лиц с аллергическими заболеваниями, вызванными пищевыми продуктами и пищевыми добавками вследствие смешанных, как IgE-так и не-IgE-зависимых механизмов. При лечении эозинофильных гастроэнтерологических заболеваний, атопического дерматита как у детей, так и у взрослых используются элиминационные диеты: эмпирическая; целевая; элементная. Диетотерапия также является первой линией немедикаментозного подхода в лечении данных аллергических болезней. Следует отметить, что при аллергии к коровьему молоку, имеющей смешанный генез, как и при других аллергических заболеваниях, имеющих данную этиологическую причину, целесообразно использовать высокогидролизированные смеси. При их недостаточном эффекте в течение 2 недель необходимо применять аминокислотные смеси. Следует отметить, что в последние годы широко используется поэтапное исключение пищевых продуктов с последовательным расширением их числа. Именно этот подход обеспечивает минимальное количество исключенных пищевых продуктов с оптимизацией эффективности элиминационных диет [35]. Многие исследователи считают, что эмпирические диеты полезны также и при лечении атопического дерматита [29, 30]. Отечественные ученые уже давно используют их для диагностики и лечения пищевой аллергии, в том числе и данного заболевания. При этом выделяются группы пищевых продуктов, которые исключаются из питания или ограничиваются в использовании у детей в возрасте от 1 до 3 лет при назначении диеты №5ГА [29].

Следует отметить, что в настоящее время большое значение уделяется интервенционным диетическим методам. Этот подход был обусловлен, в основном, неэффективностью элиминационных методов первичной

профилактики аллергических заболеваний. Между тем еще 10–15 лет назад утверждалось, что гипоаллергенные условия обеспечивают снижение уровня аллергических заболеваний. В последние годы мнение ученых в мире изменилось. Утверждается, что раннее введение продуктов обеспечивает существенное снижение риска аллергических заболеваний в будущем [36, 37]. Эти эффекты выявлены в отношении аллергии на молоко, арахис, яйца. Все вышеизложенное вызвало повышенное внимание и активизацию исследований также в области специфической иммунотерапии пищевой аллергии — гипо-, десенсибилизации возрастающими дозами пищевых продуктов, вызывающих болезнь (оральная, сублингвальная, кожная терапия).

Разрешительно-элиминационная диета — новый вид этиологической профилактики и терапии. При обсуждении проблем профилактики и лечения пищевой аллергии следует уделить внимание еще одному основополагающему вопросу. Парадоксально, но в общем при определении как профилактических, так и терапевтических мер в отношении пищевой аллергии учеными и врачами, как правило, ранее обсуждались, прежде всего, вопросы необходимости элиминации пищевых продуктов — какие из них нельзя использовать в питании конкретного пациента. Вместе с тем, основным, при разработке схем профилактики и лечения наших больных в практике является, прежде всего, вопрос, какие продукты пациент может употреблять безопасно, и другие вопросы (что стоит начать принимать с целью профилактики, с целью лечения заболевания, когда и по каким схемам и др.). В связи с этим нами разработана разрешительно-элиминационная диета [28, 31]. Впервые в практике (она используется нами более 10 лет) основным вопросом при консультации пациентов является вопрос, что можно делать пациенту и какие продукты он может употреблять. Основные характеристики разрешительно-

элиминационной диеты, которая сочетает в себе преимущества других существующих в настоящее время диет и отдельные примеры применения ее приведены в наших работах [28, 31]. Необходимо подчеркнуть, что введение ряда пищевых продуктов или молекул аллергенов, к которым сенсibilизированы пациенты, необходимо осуществлять, по нашему мнению, по специальным индивидуально разработанным схемам, постепенно увеличивая антигенную нагрузку на реципиента.

Заключение. Таким образом, развитие медицинской науки и практики обусловило в настоящее время диагностику различных эндотипов пищевой аллергии. Анализ анамнеза болезни, клинические, лабораторные и инструментальные данные выделили фенотипы заболеваний, вызываемых употреблением пищевых продуктов и пищевых добавок. Широкий перечень лекарственных средств, разработанный для профилактики и лечения болезней, обусловленных пищевой аллергией, позволяют увеличить эффективность этих мероприятий. Этому способствует также синтез новых лекарственных препаратов, как биологических, так и химиотерапевтических. Разработка оригинальных схем лечебно-профилактических мероприятий также может внести свой вклад в решение проблем, связанных с пищевой

аллергией. Так разрешительно-элиминационная диета способна предупредить рецидивы заболеваний, развитие сенсibilизации ко многим пищевым аллергенам и/или способствовать ликвидации сенсibilизации к ним. В настоящее время пищевая аллергия рассматривается как широкий спектр расстройств, требующих для лечения и профилактики различных подходов, их комбинирования, изменения их в течение проведения лечения или профилактических мероприятий. «Один подход подходит всем» уступает место «целевому подходу», основанному на идентификации эндотипа и фенотипа пациента. Таким образом, подход к управлению пищевой аллергией перешел от простого «да или нет» к «какими методами», «какими препаратами», «когда», «как долго», «для каких пациентов» и т.д. Для составления индивидуального плана профилактики и лечения в клинической практике необходимо учитывать многочисленные факторы. Исследования этих вопросов должны продолжаться и углубляться.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J Allergy Clin Immunol. **2018**;141:41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Martinis MD, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. *New Perspectives in Food Allergy Int*. J. Mol. Sci. **2020**;21:1474. DOI:10.3390/ijms21041474.
3. Tedner SG, Asarnoj A, Thulin H, et al. *Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults — a review*. J Intern Med. **2022**;291:283-302. DOI: 10.1111/joim.13422.
4. Pfau W, Schmeiser HH, Wiessler M. *Aristolochic acid binds covalently to the exocyclic amino group of purine nucleotides in DNA*. Carcinogenesis. **1990**;11:313-319. DOI: 10.1093/carcin/11.2.313.
5. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. *Аллергия к лимону: обзор литературы* // Аллергология и иммунология в педиатрии. **2019**. № 4(59). С.4-14. [Prilutskiy AS, Lyhina YA. *Allergy to lemon: review of literature*. Allergologija i imunologija v pediatrii. **2019**;(4):4-14. (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2500-1175-2019-00017. EDN: MHXLRX.

6. Commins SP, James HR, Stevens W, et al. *Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol. **2014**;134(1):108-115. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.024
7. Commins SP, Jerath MR, Cox K, et al. *Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat*. Allergol Int. **2016**;65(1):16-20. DOI: 10.1016/j.alit.2015.10.001
8. Straesser ML. *a-Gal on Crotalidae-polyvalent fab antivenom (CroFab): investigating the relevance to immediate hypersensitivity reactions*. J Allergy Clin Immunol Pract. **2021**;9:1015-1017. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.026
9. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.М., Деев В.А. и др. *Нормы специфических IgE у детей различного возраста* // Клиническая лабораторная диагностика. **2013**. № 3. С. 8-11. [Prilutskiy AS, Lesnichenko DO, Deev VA, et al. *The norms of specific IgE in children of various ages*. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. **2013**;3:8-11. (in Russ.)].
10. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. *Исследование наличия термолабильных аллергенов лимона или их эпитопов в различных частях плода* // Архив клинической и экспериментальной медицины. **2020**. Т. 29. № 3. С. 282-288. [Prilutskiy AS, Lyhina YA. *Study of the availability of thermolabile allergens of lemon in different parts of this fruit*. Archives of clinical and experimental medicine. **2020**;29(3):282-288. (in Russ.)]. EDN: HTDDTO.
11. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, et al. *Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease*. Clin Chim Acta. **2022**;528:74-83. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.022.
12. Majsiak E, Choina M, Gray AM, et al. *Clinical Manifestation and Diagnostic Process of Celiac Disease in Poland — Comparison of Pediatric and Adult Patients in Retrospective Study*. Nutrients. **2022**;14:491. DOI: 10.3390/nu14030491
13. Корниенко Е.А., Моисеенкова Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б. *Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение* // Альманах клинической медицины. **2018**. № 46(5). С.482-496. [Kornienko EA, Moiseenkova YA, Volkova NL, Loboda TB. *Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Almanac of Clinical Medicine. **2018**;46:482-496. (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496. EDN: YNLUAH.
14. Rossi CM, Lenti MV, Sabatino AD. *The need for a reliable non-invasive diagnostic biomarker for eosinophilic oesophagitis*. Lancet Gastroenterol Hepatol. **2022**;7(3):202-203. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00468-4.
15. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. *14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. **2009**;48:30-36. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
16. Ruffner MA, Cianferoni A. *Phenotypes and endotypes in eosinophilic esophagitis*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. **2020**;124(3): 233-239. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.011.
17. Falk GW. *Clinical presentation of eosinophilic esophagitis in adults*. Gastroenterol Clin North Am. **2014**;43:231-242. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.009.
18. Collins MH. *Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases*. Gastroenterol Clin North Am. **2014**;43:257-268. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.007.
19. Kostara M, Chondrou V, Sgourou A, et al. *HLA Polymorphisms and Food Allergy Predisposition*. J Pediatr Genet. **2020**;9(2):77-86. DOI: 10.1055/s-0040-1708521.
20. Johansson E, Mersha TB. *Genetics of Food Allergy*. Immunol Allergy Clin North Am. **2021**;41(2):301-319. DOI: 10.1016/j.iac.2021.01.010.
21. Прилуцкий А.С., Сохин А.А., Ходаковский А.В. *Уровни IgE в сыворотке крови доноров и детей и их ассоциации с некоторыми антигенами главного комплекса гистосовместимости* // Иммунология. **1992**. № 1. С. 28. [Prilutskiy AS, Sokhin AA, Khodakovskii AV. *Urovni IgE v syvorotke krovi donorov i detei i ikh assotsiatsii s nekotoryimi antigenami glavnogo kompleksa gistosovместимости (Levels of IgE in the blood*

- serum of donors and children and their association with some antigens of the major histocompatibility complex*. Immunologiya. **1992**;1:28. (in Russ.).
22. Lucendo AJ, López-Sánchez P. *Targeted Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Disorders*. BioDrugs. **2020**;34(4):477-493. DOI: 10.1007/s40259-020-00427-w.
23. Foong RX, Santos AF. *Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy*. Pediatr Allergy Immunol. **2021**;32(2):223-233. DOI: 10.1111/pai.13389.
24. Cianferoni A. *Non-IgE Mediated Food Allergy*. Curr Pediatr Rev. **2020**;16(2):95-105. DOI: 10.2174/15733996315666191031103714.
25. Fiocchi A, Vickery BP, Wood RA. *The use of biologics in food allergy*. Clin Exp Allergy. **2021**;51(8):1006-1018. DOI: 10.1111/cea.13897.
26. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. *Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis. A Phase 3 Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol. **2020**; 156(1): 44–56. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
27. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. *Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology. **2020**;158(1):111-122.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.042.
28. Прилуцкий А.С. *Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета* // Вестник гигиены и эпидемиологии. **2020**. Т. 24. № 4. С. 469-477. [Prilutskiy AS. *The diets applying for the food allergy prevention and treatment. Permissive elimination diet*. Vestnik of hygiene and epidemiology. **2020**;24(4): 469-477. (in Russ.)]. EDN: MPZEJ].
29. Лусс Л.В. *Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Справочные таблицы и рекомендации* // Российский аллергологический журнал. **2011**. № 3. С.93-100. [Luss LV. *Food allergy and food intolerance. Reference tables and recommendations*. Russian journal of allergy. **2011**;3:93-100. (in Russ.)]. EDN: OEZXAN.
30. Ревякина В.А. *Проблема пищевой аллергии на современном этапе* // Вопросы питания. **2020**. Т. 89. № 4. С. 186-192. [Revyakina VA. *The problem of food allergies at the present stage*. Problems of nutrition. **2020**;89(4):186-192. (in Russ.)]. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10052. EDN: IAVQHX.
31. Прилуцкий А.С. *Элиминация пищевых продуктов. Разрешительно-элиминационная диета — новый подход к диетотерапии пищевой аллергии* // Архив клинической и экспериментальной медицины. **2021**. Т. 30. № 1. С.87-97. [Prilutskiy AS. *Food elimination. Permissive-elimination diet — a new approach to food allergy diet therapy*. Archives of clinical and experimental medicine. **2021**;30(1):87-97. (in Russ.)]. EDN: KWWQOB.
32. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J. Allergy Clin. Immunol. **2018**;141:41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
33. Venter C, Eyריך S, Sarin T, Klatt KC. *Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango*. Nutrients. **2020**;12:818-833. DOI: 10.3390/nu12030818.
34. Meyer R, Groetch M, Venter C. *When Should Infants With Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide*. J Allergy Clin Immunol In Pract. **2018**;6(2):383-399. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.003.
35. Lucendo AJ, Molina-Infante J. *Treatment of eosinophilic esophagitis with diets*. Minerva Gastroenterol. Dietol. **2020**;66(2):124-135. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02634-5.
36. Koutri E, Papadopoulou A. *Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood*. Ann Nutr Metab. **2018**;73(4):18-28. DOI: 10.1159/000493668.
37. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. *Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol. **2021**;147(1):224-232.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.021.

АВТОР [AUTHOR]

Прилуцкий Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; ORCID: 0000-0003-1409-504X; e-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskiy Aleksandr Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, M. Gorky Donetsk National Medical University; ORCID: 0000-0003-1409-504X; e-mail: aspr@mail.ru.

Поступила в редакцию: 21.02.2022

Принята к печати: 19.04.2022

Опубликована: 30.04.2022

Оригинальное исследование

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_35-42
EDN: CCKGFY**ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ****В. В. Руксин¹, О. В. Гришин¹, В. П. Кицышин², И. Ю. Лукьянова^{1,3}**¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Лукьянова Ирина Юрьевна — irina.loukianova@yahoo.com

Введение. На этапе скорой медицинской помощи время наблюдения за пациентами, получающими антигипертензивную терапию по поводу повышения артериального давления (АД), ограничивается временем пребывания бригады на вызове. Поэтому оценка эффективности и безопасности назначения той или иной антигипертензивной терапии является актуальной задачей.

Пациенты и методы. В работе применяли двухкомпонентные сочетания антигипертензивных средств (каптоприл и фуросемид, моксонидин и фуросемид, моксонидин и нифедипин) и продолжительное мониторирование артериального давления. Включено 105 пациентов с подтвержденной в анамнезе гипертонической болезнью (ГБ), обратившихся за скорой медицинской помощью в связи с повышением АД и подписавших добровольное информированное согласие. Оценку результатов продолжительного мониторирования АД провели у 91 пациента. Оценивали коморбидную нагрузку, клиническое состояние пациента, показатели мониторирования артериального давления, эффективность и безопасность антигипертензивной терапии на догоспитальном этапе.

Результаты. Наиболее выраженный и несколько избыточный гипотензивный эффект развивался при применении сочетания моксонидина с нифедипином. Индекс чрезмерного снижения АД ниже 120/70 мм рт. ст. в этой группе составил 51,6% ($p < 0,05$) по сравнению с комбинациями каптоприла с фуросемидом и моксонидина с фуросемидом (10,3% и 7,8%, соответственно).

Заключение. Использование мониторирования АД у пациентов с клинически значимым повышением АД на догоспитальном этапе позволяет оценить его динамику, а также эффективность и безопасность назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорая медицинская помощь, антигипертензивная терапия, продолжительное мониторирование артериального давления, догоспитальный этап, каптоприл, фуросемид, моксонидин, нифедипин.

Для цитирования: Руксин В.В., Гришин О.В., Кицышин В.П., Лукьянова И.Ю. *Возможности длительного мониторирования артериального давления для оценки эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной терапии в условиях скорой медицинской помощи* // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 2. С. 35-42. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_35-42. EDN: CCKGFY.



Original article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_35-42
EDN: CCKGFY**POSSIBILITIES OF PROLONGED BLOOD PRESSURE MONITORING IN ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN EMERGENCY CARE****V. V. Ruksin¹, O. V. Grishin¹, V. P. Kitsyshin², I. Yu. Lukyanova^{1,3}**¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ Lukyanova Irina — irina.loukianova@yahoo.com

Introduction. At the stage of emergency medical care, the time of observation of a patient receiving antihypertensive therapy is limited to the time of stay of the emergency medical service team with this patient. Therefore, assessing the efficacy and safety of prescribing a particular antihypertensive treatment pattern is a relevant task.

Patients and Methods. In this study, we used three two-component combinations of antihypertensive drugs (captopril and furosemide, moxonidine and furosemide, moxonidine and nifedipine) and prolonged blood pressure monitoring. We included 105 patients with a history of primary arterial hypertension who called an ambulance because of an increase in blood pressure and signed a voluntary informed consent. Evaluation of the results of prolonged blood pressure monitoring was carried out in 91 patients. The comorbidity, the clinical condition of the patient, blood pressure monitoring parameters, the efficacy and safety of antihypertensive therapy at the prehospital stage were evaluated.

Results. The most pronounced and somewhat excessive hypotensive effect developed when using a combination of moxonidine with nifedipine. The index of excessive decrease in blood pressure below 120/70 mm Hg in this group was 51.6% ($p < 0.05$), as compared to the combinations of captopril with furosemide and moxonidine with furosemide (10.3% and 7.8%, respectively).

Conclusion. The use of blood pressure monitoring in patients with a clinically significant increase in blood pressure on prehospital stage allows us to assess the dynamics of blood pressure, the effectiveness and safety of prescribing various combinations of antihypertensive drugs.

Keywords: arterial hypertension, ambulance, antihypertensive therapy, blood pressure monitoring, prehospital stage, captopril, furosemide, moxonidine, nifedipine.

For citation: Ruksin VV, Grishin OV, Kitsyshin VP, Lukyanova IY. *Possibilities of prolonged blood pressure monitoring in assessment of the efficacy and safety of combined antihypertensive therapy in emergency care.* Juvenis scientia. 2022;8(2):35-42. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_35-42.



Актуальность темы. В Российской Федерации 20–25% всех обращений за скорой медицинской помощью (СМП) приходится на неотложные состояния, связанные с повышением артериального давления (АД), что составляет около 10 миллионов в год [1–3]. В 94% этих случаев в качестве экстренной помощи пациентам достаточно назначить таблетированные антигипертензивные препараты [4].

Для контроля терапии на догоспитальном этапе (ДГЭ) чаще всего проводят измерения АД в течение 30–60 минут после применения препаратов. Что происходит дальше с динамикой давления, остается неизвестным [5]. Классическая методика суточного мониторирования АД (СМАД) применяться не может, так как имеет другие цели, условия проведения и параметры оценки полученных результатов [6–8]. Продолжительный контроль АД на ДГЭ предпринимался и раньше, но был ограничен необходимостью госпитализации пациента и позволял оценить только время начала и продолжительность действия исследуемых антигипертензивных средств [9].

Целью исследования являлась разработка методики оценки результатов неотложного продолжительного мониторирования артериального давления (НеПМАД) на ДГЭ у лиц, получивших пероральные препараты для лечения гипертензивного синдрома.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на базе отделения СМП поликлиники № 17 Санкт-Петербурга — клинической базе Кафедры скорой медицинской помощи СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Критерии включения: взрослые пациенты с подтвержденной в анамнезе гипертонической болезнью (ГБ), обратившиеся за СМП в связи с повышением АД и подписавшие добровольное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Критерии исключения: пациенты с угрожающим жизни повышением АД; принявшие любые антигипертензивные препараты ме-

нее чем за час до приезда СМП; с изолированной систолической артериальной гипертензией.

Использовали сочетания антигипертензивных средств: каптоприл 25 мг (Капотен, Акрихин) и фуросемид 40 мг (Лазикс, Авестис, Санofi); моксонидин 0,4 мг (Физиотенз, Эбботт) и фуросемид 40 мг (Лазикс, Авестис, Санofi); моксонидин 0,4 мг (Физиотенз, Эбботт) и нифедипин 10 мг (Кордафлекс, Эгис). Препараты применялись сублингвально.

Сочетания антигипертензивных средств назначали путем фиксированной рандомизации с помощью таблицы случайных чисел.

Для уточнения эффективности и безопасности применения данных антигипертензивных средств с первых минут оказания СМП устанавливали на 24 часа носимый монитор АД с точностью измерения, соответствующей стандарту международной медицинской ассоциации [8]. В дневное время измерения проводились каждые 30 минут, в ночное — каждый час. Исследование продолжалось в привычной для больного домашней обстановке при обычной повседневной активности. Всем пациентам были разъяснены правила ведения дневника с регистрацией времени эпизодов изменения самочувствия. При активном посещении больного через 24 часа аппарат снимался, у больного уточняли самочувствие в течение прошедших суток, случаи повторных повышений АД и использования антигипертензивных препаратов.

Первоначально в исследование включили 105 пациентов. В последующем 6 больных были исключены из-за прекращения мониторирования АД по различным техническим причинам, 8 человек были выведены из исследования в связи с повторным приемом любых антигипертензивных средств.

Таким образом, для оценки результатов использовали данные 91 пациента.

Больные были разделены на группы в зависимости от назначенного сочетания антигипертензивных средств: 1-я группа пациенты, получившие каптоприл и фуросемид (n=30);

2-я — моксонидин и фуросемид ($n=32$); 3-я — моксонидин и нифедипин ($n=29$).

Эффективным считали снижение АД не менее чем на 15–25% от исходной величины в течение первых 2 часов, но не более 24 часов от начала терапии при условии полного исчезновения или значительного уменьшения выраженности жалоб [6–8]. Безопасным снижением АД считали цифры не ниже 120/70 мм рт. ст. [6–8].

Особенности циркадных колебаний артериального давления не учитывались, так как установка аппарата для регистрации АД проводилась в момент начала проведения неотложной антигипертензивной терапии.

Определяли следующие показатели НепМАД:

1. Целевое значение снижения АД — 140/80 мм рт. ст. независимо от времени суток.

2. Скорость снижения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД до целевого значения (скорость снижения САД и ДАД, мм рт. ст. в минуту) — отношение раз-

ницы между максимальным и целевым АД ко времени достижения целевого АД.

3. Индекс площади отклонения АД от целевого значения (ИП, мм рт. ст. × минуты) — арифметическая сумма площадей фигур, ограниченных с одной стороны кривой значений АД, с другой — границей целевого АД. Площади могут иметь как положительные, так и отрицательные значения, в зависимости от более высоких или более низких значений по отношению к целевому уровню. Параметр, характеризующий особенности антигипертензивного эффекта.

4. Среднее АД в течение активного мониторингирования (САД ср. и ДАД ср., мм рт. ст.) — среднеарифметическое значение, рассчитанное с момента достижения целевого уровня до окончания исследования.

5. Вариабельность колебаний систолического и диастолического АД вокруг среднего АД ($ВАД_{\text{сис.}}$ и $ВАД_{\text{диаст.}}$, мм рт. ст.) — стандартное отклонение от средней величины АД.

6. Индекс выраженного снижения АД (ИИ, %) — процентное отношение количе-

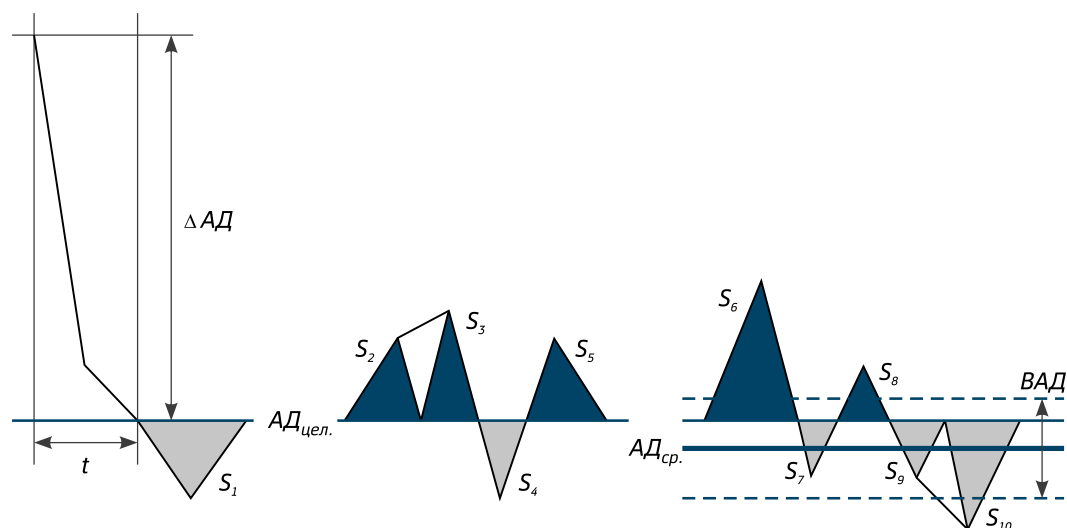


Рисунок 1. Схема расчета изменений систолического и диастолического артериального давления. $\Delta АД$ — разница между максимальным и целевым АД (мм рт. ст.); t — время достижения целевого АД (минут); S_2, S_3, S_5, S_6, S_8 — площади фигур выше целевого АД; $S_1, S_4, S_7, S_9, S_{10}$ — площади фигур ниже целевого АД; $АД_{\text{цел.}}$ — целевое АД; $АД_{\text{ср.}}$ — среднее АД; $ВАД$ — вариабельность колебаний АД вокруг среднего АД.

Таблица 1

**Результаты неотложного продолжительного мониторингирования
артериального давления (n = 91)**

Показатель	Каптоприл с фуросемидом n = 30 Группа 1	Моксонидин с фуросемидом n = 32 Группа 2	Моксонидин с нифедипином n = 29 Группа 3	p<0,05
САД до оказания помощи, мм рт. ст.	213,7±2,8 (208–219,4)	211,2±3,7 (203,6–218,8)	209,7±3,5 (202,5–216,9)	–
ДАД до оказания помощи, мм рт. ст.	116,6±2,7 (111–117,6)	113,2±2,1 (108,9–117,6)	115,8±2,9 (109,7–121,9)	–
ЧСС до оказания помощи, уд. в 1 мин.	94,1±2,3 (89,3–98,8)	98,7±1,9 (94,7–102,7)	93,4±2,2 (88,9–97,9)	–
Скорость снижения САД, мм рт. ст. в минуту	1,1±0,1 (0,9–1,3)	1,2±0,1 (0,9–1,4)	1,4±0,1 (1,1–1,7)	–
Скорость снижения ДАД, мм рт. ст. в минуту	0,6±0,07 (0,5–0,8)	0,6±0,06 (0,5–0,8)	0,8±0,07 (0,7–0,9)	–
САД ср., мм рт. ст.	137,9±0,5 (137,1–138,9)	131,8±0,3 (131,2–132,4)	131,2±0,4 (130,5–131,9)	1–2; 1–3
ДАД ср., мм рт. ст.	80,4±0,3 (79,9–80,9)	80,2±0,2 (79,8–80,6)	79,2±0,2 (78,8–79,7)	–
ЧСС ср., уд. в 1 мин.	77,1±0,4 (76,8–78,3)	77,6±0,4 (77,6–79,1)	83±0,4 (82,9–84,2)	1–3; 2–3
ВАД сист., мм рт. ст.	15,2±0,4 (14,3–16)	10,7±0,3 (10,1–11,3)	10,5±0,3 (9,8–11,2)	1–2; 1–3
ВАД диаст., мм рт. ст.	6,9±0,2 (6,5–7,5)	6,6±0,2 (6,3–6,9)	7,5±0,2 (7,2–7,9)	1–3; 2–3
ИП САД, мм рт. ст. × минуты	–54,4±8,4 (–70,9 – –37,9)	–152,4±6 (–164,1 – –140,6)	–155,9±6,5 (–168,8 – –143,1)	1–2; 1–3
ИП ДАД, мм рт. ст. × минуты	–2,2±5,1 (–12,1 – –7,8)	–3,5±3,6 (–10,7 – –3,6)	–19,8±4,1 (–27,8 – –11,7)	1–3; 2–3
ИИ <120/70 мм рт. ст., %	10,3±4,6 (1,2–19,4)	7,8±4,8 (1,5–17,2)	51,6±11,5 (28,9–74,2)	1–3; 2–3

ства измерений, при которых значения АД были ниже 120/70 мм рт. ст., к общему количеству измерений за сутки.

Показателями, характеризующими эффективность лечения, считали АД_{ср.}, ИП САД и ИП ДАД, ВАД. Показателями безопасности считали скорость снижения САД и ДАД, ИП, ВАД,

индекс выраженного снижения АД ниже 120/70 мм рт. ст.

Подходы к расчету параметров АД представлены на рисунке 1.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0.550. Для описания числовых характеристик и количественных

признаков использовали среднее арифметическое число и среднее квадратичное отклонение, так как по критерию Колмогорова — Смирнова было подтверждено согласие с теоретическим законом нормального распределения ($p > 0,05$). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$. В ходе статистического анализа использовали стандартные методы [10].

Результаты и их обсуждение. В исследование включили 91 пациента, из которых 83,5% (76 человек) составили женщины. Пациентов пожилого и старческого возраста было 92,3%. Средний возраст составил $76,4 \pm 1,7$ (75,5–79,2). Длительность заболевания (ГБ) — $20,5 \pm 0,8$ (18,8–22,1) лет.

Большинство пациентов с ГБ, обращавшихся за СМП в связи с повышением АД, имели высокую частоту коморбидности. Пациенты имели одно или несколько из нижеперечисленных состояний: ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), хроническую цереброваскулярную болезнь (ХЦВБ). В 8,8% случаев отмечено сочетание ГБ и ИБС; в 18,7% — ИБС и ХЦВБ; в 37,4% — ИБС, ХСН и ХЦВБ; в 18,7% — ИБС, СД, ХСН и ХЦВБ. Лишь 15 пациентов (16,5%) страдали только ГБ. 47,3% пациентов имели постинфарктный кардиосклероз и 13,2% — имели в анамнезе нарушение мозгового кровообращения.

Результаты НеПМАД после применения различных двухкомпонентных сочетаний антигипертензивных средств представлены в таблице 1.

Среднее систолическое АД в группе 1 (комбинация каптоприла с фуросемидом) оказалось значимо выше по сравнению с группами 2 и 3 ($137,9 \pm 0,5$ против $131,8 \pm 0,3$ и $131,2 \pm 0,4$ мм рт. ст., соответственно). При анализе выраженности колебаний САД в группах наблюдения отмечены более высо-

кие ($p < 0,05$) значения вариабельности в группе 1 по сравнению с лицами, принимавшими моксонидин с фуросемидом (группа 2) и моксонидин с нифедипином (группа 3). Индекс площади отклонения САД от целевого значения, отражающий частоту и значимость эпизодов снижения АД по отношению к целевым уровням, в группе каптоприла с фуросемидом был ниже ($p < 0,05$), чем в других группах ($-54,4 \pm 8,4$ мм рт. ст. × минуты против $-152,4 \pm 6,0$ и $-155,9 \pm 6,5$, соответственно).

Выявлено, что наиболее выраженным и несколько избыточным антигипертензивным эффектом явилось сочетание моксонидина с нифедипином. Индекс чрезмерного снижения АД ниже 120/70 мм рт. ст. в этой группе составил 51,6% ($p < 0,05$) по сравнению с комбинациями каптоприла с фуросемидом и моксонидина с фуросемидом (10,3% и 7,8% соответственно).

Выбранные показатели НеПМАД позволили оценить эффективность и безопасность сочетаний антигипертензивных средств, примененных в данном исследовании.

Заключение. Использование НеПМАД на догоспитальном этапе позволило впервые получить данные об особенностях динамики АД после назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов в связи с резким повышением АД, а также документировать и объективно оценить эффективность и безопасность лекарственных комбинаций на протяжении суток. При этом НеПМАД легко выполнимо, что позволяет проводить дальнейшие научные исследования на ДГЭ оказания медицинской помощи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Голиков А.П. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня // Артериальная гипертензия. **2004**. Т. 10. № 3. С. 147-151. [Golikov AP. Hypertensive crises yesterday and today. Arterial Hypertension. **2004**;10(3):147-151. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151. EDN: RDPYPZ.
2. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю., и др. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. **2005**. Т. 4. № 3-1. С. 10-16. [Golikov AP, Lukjanov MM, Polumiskov VY, et al. Hypertensive crises in patients with essential arterial hypertension and coronary heart disease: new perspectives in treatment and prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. **2005**;4(3):10-16. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2005-3. EDN: ISVWJL.
3. Руксин В.В., Гришин О.В., Ященко С.В., Онучин М.В. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления // Системные гипертензии. **2011**. Т. 8. № 1. С. 21-25. [Ruksin VV, Grishin OV, Yashchenkova SV, Onuchin MV. Skoraya meditsinskaya pomoshch' pri povyshenii arterial'nogo davleniya (Emergency medical care for increased blood pressure). Systemic hypertension. **2011**;8(1):21-25. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/SG33095. EDN: NSJIZV.
4. Руксин В.В., Гришин О.В. Повышение артериального давления: неиспользованные ресурсы скорой медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. **2017**. Т. 18. № 2. С. 18-23. [Ruksin VV, Grishin OV. Increase in blood pressure: the unused resources ambulance. Emergency Medical Care. **2017**;18(2):18-23. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/2072-6716-2017-18-2-18-23. EDN: XZMFOF.
5. Hebert CJ, Vidt DG. Hypertensive crises. Prim Care. **2008**;35(3):475-487.vi. DOI: 10.1016/j.pop.2008.05.001.
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. **2020**. Т. 25. № 3. С. 149-218. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. **2020**;25(3):3786. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. EDN: TCRBRB.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. **2018**;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертензии. **2019**. Т. 16. № 1. С. 6-31. [Chazova IE, Zhernakova YV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. Systemic Hypertension. **2019**;16(1):6-31. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. EDN: AEZOAN.
9. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES) // Артериальная гипертензия. **2011**. Т. 17. № 4. С. 316-324. [Tereschenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis. (AVES). Arterial Hypertension. **2011**;17(4):316-324. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-4-316-324. EDN: OINXXX.
10. Григорьев С.Г., Юнкеров В.И., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд., доп.. Санкт-Петербург: ВМедА, **2011**. 318 с. [Grigoriev SG, Yunkeroev VI, Rezvantsev MV. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy (Mathematical and statistical processing of medical research data). St. Petersburg: VMedA, **2011**. (In Russ.)]. EDN: XRYZWX.

АВТОРЫ [AUTHORS]

Руксин Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.

Гришин Олег Валерьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова; ORCID: 0000-0003-1119-128X.

Кицышин Виктор Петрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор первой кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; ORCID: 0000-0002-7797-5952.

Лукьянова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, профессор кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-5124-1953; e-mail: irina.loukianova@yahoo.com.

Ruksin Viktor Viktorovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Emergency Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

Grishin Oleg Valerievich, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Emergency Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; ORCID: 0000-0003-1119-128X.

Kitsyshin Viktor Petrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the First Department of Advanced Therapy for Physicians, Kirov Military Medical Academy; ORCID: 0000-0002-7797-5952.

Lukyanova Irina Yuryevna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Professor, Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5124-1953; e-mail: irina.loukianova@yahoo.com.

Поступила в редакцию: 19.02.2022

Принята к печати: 18.04.2022

Опубликована: 30.04.2022

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КОМПЛЕКТНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Для подачи рукописи на рассмотрение зарегистрируйтесь на сайте журнала, после чего Вам станет доступна форма отправки статьи. В личном кабинете также можно будет следить за статусом рассмотрения статьи.

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала:

Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Краткие сообщения, Рецензии

Рекомендуемый объем: оригинальная статья — 8-16 страниц, обзор — 16-32 страницы, описание клинического случая — 8-16 страниц, краткое сообщение — до 8 страниц, рецензия — до 8 страниц.

К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов (см. образец на сайте). Перед отправкой на рассмотрение статью необходимо оформить по образцу, опубликованному на сайте журнала.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте и отражаются в личном кабинете в системе электронной редакции на сайте журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, включая графический материал, не изменяя их смысла. Перед публикацией гранки статьи высылаются авторам на вычитку и согласование.

2. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc) или OpenOffice (формат .odt).

Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокоманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.

Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании отдельно в резюме и в тексте статьи.

Шрифт — Times New Roman, размер шрифта основного текста — 12, таблиц — 12 или (при необходимости) 10, интервал — 1,5.

Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ — 1 см.

Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .png (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi.

Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования.

Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.

Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).

Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы, ее номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же». Ссылки на законы, подзаконные акты, стандарты, статьи из словарей и энциклопедий, страницы сайтов, для материалов которых не указан автор и другие подобные материалы следует оформлять как сноски по ходу текста статьи и не выносить в список литературы. В список литературы также не рекомендуется включать учебники и учебные пособия.

3. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языках (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

Название статьи Основное требование к названию статьи — краткость и ясность. Рекомендуемая длина — не более 12 слов. Название должно быть содержательным, информативным, выразительным, отражать содержание статьи, привлекать внимание читателя. Для раздела «клинические случаи»: указывается в названии (через двоеточие) «клинический случай» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов);

ФИО всех авторов полностью;

Аффилиации авторов — наименования и адреса организаций, где выполнялась работа. Наименования организаций указываются без организационно-правовой формы, адреса приводятся в четком соответствии с примером в файле с образцом оформления статьи;

Контактные адреса электронной почты (email) всех авторов. Указывайте действующие адреса электронной почты. В журнале публикуется только email автора-корреспондента, остальные нужны для подтверждения идентификатора ORCID;

Идентификаторы ORCID всех авторов;

Резюме объемом 150-200 слов. Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). *Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом:* Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение. Помните, что англоязычное резюме будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должно, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, чтобы читатели смогли сослаться на статью при написании своей рукописи;

Ключевые слова: (5-10) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>).

Текст оригинальной статьи должен быть структурирован следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Обсуждение, Заключение. Рубрикация статей другого типа может быть произвольной.

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены все авторы. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... и др.» или «..., et al.».

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и англоязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — англоязычную [в квадратных скобках] — см. примеры ниже.

Русскоязычную часть библиографического описания русскоязычного источника в списке литературы следует оформлять в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

Англоязычную часть библиографического описания ссылок на русскоязычные источники следует приводить в формате Vancouver в версии AMA (Journal of American Medical Association style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала и в базах данных, в т. ч. в eLibrary), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не дано, то следует привести транслитерацию названия (транслитерировать его самостоятельно по стандарту BSI (<http://ru.translit.net/?account=bsi>) и после транслитерированного в скобках дать авторский перевод.

Ссылки на англоязычные источники рекомендуем проверять на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> и копировать описание из поля “Cite” в формате AMA.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Например, DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_6_17-27. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор EDN (eLIBRARY Document Number), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Например, EDN: HDBEZA. *Обратите внимание, что данный код есть у всех публикаций, проиндексированных в eLibrary.ru.*

Примеры оформления библиографического списка см. на сайте журнала.

5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В конце статьи, после списка литературы необходимо разместить заявление о конфликтах интересов или их отсутствии, сведения о финансировании, соответствии исследования этическим нормам и принципам и вклад авторов, если авторов больше четырех.

Финансирование: необходимо указывать источник финансирования, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования».

Конфликт интересов: указать наличие или отсутствие конфликта интересов, то есть условий и факторов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от

заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Вклад авторов: если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Соответствие принципам этики. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).