

**С.С. Алексанин, Н.А. Алхутова, Н.А. Ковязина,
В.Ю. Рыбников, М.П. Бояркина, М.Ю. Фролова**

ВИТАМИНЫ D И V_{12} , ГОМОЦИСТЕИН И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. При углубленном обследовании участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России установлен факт выявления у них более высокой частоты хронического атрофического гастрита относительно группы сравнения. В сочетании с метаболическим синдромом его клинические проявления характеризовались нечеткостью и разнообразием. Учитывая низкую комплаентность пациентов к инвазивным диагностическим процедурам и возрастание рисков развития аденокарциномы желудка по мере прогрессирования хронического атрофического гастрита, требуется расширить лабораторную оценку течения этой патологии у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом.

Цель – выявить лабораторные маркеры сочетанного течения хронического атрофического гастрита и метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС.

Методология. 97 мужчин, ЛПА на ЧАЭС разделили на группы с наличием и отсутствием метаболического синдрома. Количественное определение концентрации пепсиногена-I, пепсиногена-II, гастрин-17 и *N. pylori*-IgG в плазме крови проводили иммуноферментным методом с использованием комплексов систем реагентов «GastroPanel» («BIOHIT», Финляндия) в соответствии с инструкцией производителя. Иммунохемилюминесцентным методом измерили концентрации в сыворотке крови витамина D («Access 2», «Beckman Coulter», США), витамина V_{12} («UniCel DxI», «Beckman Coulter», США) и гомоцистеина («Immulite 2000 XPI», «Siemens», США). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и их анализ. На основании лабораторной оценки, частота выявления атрофии слизистой оболочки желудка была выше при наличии метаболического синдрома как у ЛПА на ЧАЭС, так и у лиц группы сравнения. У ЛПА на ЧАЭС на фоне дефицита витамина V_{12} содержание в крови гастрин-17 удваивалось при наличии метаболического синдрома, а медиана его концентраций была в 4 раза больше верхней границы референтного диапазона. Уровень пепсиногена I был меньше 70 мкг/л в 57,1 % случаев сочетания дефицита V_{12} и метаболического синдрома. В 70 % случаев у ЛПА на ЧАЭС с фундальным хроническим атрофическим гастритом выявлено сочетание патологических показателей, а именно: дефицит витамина V_{12} , гипергомоцистеинемия, пепсиноген I – меньше 30 мкг/л, гастрин-17 – больше 30 пмоль/л, пепсиноген I/пепсиноген II – меньше 3. У ЛПА на ЧАЭС с фундальным хроническим атрофическим гастритом содержание витамина D было недостаточным независимо от наличия у них метаболического синдрома. Уровень витамина D у ЛПА на ЧАЭС с антральным хроническим атрофическим гастритом без метаболического синдрома соответствовал достаточному количеству, в то время как при наличии метаболического синдрома отмечали недостаток витамина D, близкий к дефициту.

Алексанин Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., чл.-кор. РАН, директор, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0001-6998-1669, e-mail: medicine@nrccerm.ru;

Алхутова Наталья Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч.-исслед. отд. лаб. диагностики научно-исследовательского центра, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0002-6268-8969, e-mail: nalhutova@yandex.ru;

✉ Ковязина Надежда Алексеевна – д-р мед. наук, зав. лаб. серологических исследований и аллергодиагностики, отд. лаб. диагностики, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0002-0482-0802, e-mail: nakovzn@gmail.com;

Рыбников Виктор Юрьевич – д-р мед. наук, д-р психол. наук проф., зам. директора по науч., учеб. работе, медицине катастроф, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0001-5527-9342, e-mail: rvikirina@mail.ru;

Бояркина Марина Петровна – врач-эндокринолог, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: bomari@list.ru;

Фролова Милена Юрьевна – канд. биол. наук, зав. лаб. клинич. химии, отд. лаб. диагностики, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0003-0917-6371, e-mail: frolyusa@mail.ru

Заключение. Наличие метаболического синдрома и дефицит витамина B_{12} ассоциированы с большей выраженностью лабораторных признаков атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка у ЛПА на ЧАЭС. Обоснована необходимость определения уровня гомоцистеина и витаминов D и B_{12} в составе клинико-лабораторного наблюдения за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС с наличием метаболического синдрома и хронического атрофического гастрита.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, радиационная авария, спасатель, ликвидатор последствий аварии, Чернобыльская АЭС, метаболический синдром, хронический атрофический гастрит, клиническая лабораторная диагностика, «Гастропанель».

Введение

Участники ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС подверглись комплексу негативных факторов, которые в настоящее время рассматриваются как потенциальные триггеры развития сочетанных соматических болезней и синдромов, в том числе, метаболического синдрома (МС) и болезней органов пищеварения. Последние могут быть как следствием, так и причиной каскада метаболических нарушений, свойственных МС, поскольку функциональное и морфологическое состояние органов пищеварительной системы играет существенную роль в развитии таких компонентов МС, как гиперлипидемия, инсулинорезистентность и ожирение. При углубленном обследовании ЛПА на ЧАЭС во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова) МЧС России в 2007–2020 гг. установлен факт выявления у них более высокой частоты хронического атрофического гастрита (ХАГ) относительно лиц группы сравнения [3]. При этом было отмечено, что в сочетании с МС клинические проявления ХАГ характеризовались нечеткостью и разнообразием, что, по-видимому, обуславливалось сочетанной, полиорганный патологией. В то же время, известно, что по мере прогрессирования ХАГ увеличивается вероятность развития аденокарциномы желудка: у пациентов с III–IV стадией риск возрастает в 5–6 раз [14]. Следовательно, ранняя диагностика атрофических изменений слизистой оболочки желудка у ЛПА на ЧАЭС с наличием МС особенно актуальна.

Основным достоверным методом диагностики ХАГ служит морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка, при котором обнаруживаются уменьшение числа железистых клеток и их замещение интерстициальной и фиброзной тканью. Однако же, учитывая низкую комплаентность пациентов к инвазивным процедурам и в части случаев бессимптомное течение ХАГ, актуальным является скрининг данной патологии с помощью клинико-лабораторных маркеров.

Международным согласительным комитетом гастроэнтерологов и патологов пред-

ложено при постановке морфологического диагноза ХАГ учитывать содержание в крови пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII), гастрин-17 и антител класса G к *Helicobacter pylori* (H. pylori-IgG). Использование этого комплекса позволяет определить локализацию и оценить степень атрофических изменений в теле и антральном отделе желудка [13]. Поскольку прогрессирование атрофии слизистой оболочки тела желудка сопровождается утратой главных клеток, продуцирующих пепсиногены, а также гипохлоргидрией, то развивается компенсаторная гиперплазия гастрин-продуцирующих клеток антрального отдела желудка, которая проявляется гипергастринемией. Поэтому соответствие уровней PGI, PGII и соотношения их концентраций (PGI/PGII) референтным значениям исключает атрофический фундальный гастрит с отрицательным прогностическим значением больше 95% [12], в то время как сочетание патологически низкого уровня PGI (менее 30 мкг/л) и высокого уровня гастрин-17 является лабораторным маркером атрофического гастрита с поражением тела желудка (если исключены специфические причины гипергастринемии). Также получены данные, что степень снижения PGI/PGII соответствует интенсивности атрофии слизистой оболочки тела желудка [5], а сочетание PGI/PGII менее 3 и сниженного уровня PGI (менее 70 мкг/л) ассоциировано с четырехкратным увеличением риска развития рака желудка в течение последующих 14 лет [10]. Изолированное снижение уровня PGI также ассоциировано с атрофией слизистой оболочки тела желудка, требует наблюдения в динамике, а в совокупности с инфицированием *H. pylori* является показанием для проведения эрадикационной терапии [8]. Опубликованы данные о необходимости включения пациентов, имеющих данное сочетание маркеров ХАГ, в группу повышенного риска развития рака желудка [15]. Дальнейшее распространение и усугубление атрофических изменений или развитие кишечной метаплазии приводит к потере антральных G-клеток и снижению уровня гастрин-17 до неопределяемых величин [11], поэтому лабораторным показателем патологи-

ческого морфофункционального статуса слизистой оболочки антрального отдела желудка служит концентрация в крови гастрин-17 менее 2 пмоль/л.

Также в последние годы все чаще высказывается мнение о повышенной вероятности развития рака желудка и частоте встречаемости аутоиммунной патологии на фоне дефицита витамина B_{12} [2]. В связи с этим допустимо предположить, что у ЛПА на ЧАЭС с наличием МС и со сниженным уровнем витамина B_{12} наблюдаются более выраженные атрофические изменения слизистой оболочки желудка. В аспекте ассоциации ХАГ и МС следует отметить, что степень снижения уровня витамина B_{12} пропорциональна увеличению концентрации гомоцистеина в крови [7], в то время как доказано прямое токсическое действие гомоцистеина на эндотелиальные клетки. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в условиях гипергомоцистеинемии приводит к прогрессирующему повреждению интимы сосудистой стенки [6]. Известно, что эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве отдаленного последствия поражающих факторов аварии на ЧАЭС и может способствовать прогрессированию атрофии слизистой оболочки желудка [3]. Роль этого фактора в формировании атеросклероза, основного компонента МС, досконально не изучена и представляет научный интерес. Опубликованы данные о значительном снижении уровня витамина D у пациентов с ХАГ [9]. Патогенетические механизмы этой взаимосвязи установлены не были, однако, выявлены существенная корреляция между концентрациями витаминов D и B_{12} у пациентов с ХАГ и снижение уровня витамина D по мере усугубления атрофических изменений. Следовательно, концентрации в крови витаминов D и B_{12} следует также рассматривать в качестве потенциальных лабораторных маркеров состояния слизистой оболочки желудка у ЛПА на ЧАЭС.

Цель – выявить лабораторные маркеры сочетанного течения хронического атрофического гастрита и метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 97 мужчин, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС и прошедших в 2019–2020 гг. клиничко-лабораторное обследование во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Средний возраст пациентов составил ($65,4 \pm 1,1$) года. С использованием критериев МС обследован-

ные были разделены на группы с наличием МС и без МС (табл. 1). В группу сравнения вошли мужчины, не получавшие профессиональную лучевую нагрузку и не имеющие онкологических и острых соматических заболеваний. По возрасту и массе тела группы были сопоставимы.

Пациенты в течение 10 ч перед взятием пробы венозной крови воздерживались от приема пищи и курения; за 1 нед до исследования прекращали прием ингибиторов протонной помпы; за 1 день до исследования исключали лекарственные препараты, нейтрализующие соляную кислоту.

У всех обследованных проводили количественное определение концентрации PGI, PGI₂, G-17 и H. pylori-IgG в плазме крови иммуноферментным методом с использованием комплекса систем реагентов «GastroPanel» («BIOHIT», Финляндия) в соответствии с инструкцией производителя. С использованием автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов у 79 ЛПА на ЧАЭС определили концентрацию в сыворотке крови витамина D («Access 2», «Beckman Coulter», США), витамина B_{12} («UniCel DxI», «Beckman Coulter», США) и гомоцистеина («Immulite 2000 XPI», «Siemens», США). Референтные значения исследуемых показателей представлены в табл. 2.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 10.0» (лицензия АХА009К287210FAACD-B). При описании полу-

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц в группах

Группа	Обследованные	Наличие МС	n	Возраст, года
1А	Участники ЛПА на ЧАЭС	+	52	$67,8 \pm 1,1$
1Б		-	45	$63,1 \pm 1,2$
2А	Группа сравнения	+	18	$62,2 \pm 2,3$
2Б		-	7	$50,6 \pm 2,4$

Таблица 2

Исследованные показатели и их референтные значения

Показатель	Референтный диапазон концентраций
Пепсиноген I, мкг/л	30–165
Пепсиноген II, мкг/л	3–15
Гастрин-17, пмоль/л	1,0–7,0
H. pylori-IgG, EIU	<30
Гомоцистеин, мкмоль/л	5,0–12,0
Витамин B_{12} , пмоль/л	133–675
Витамин D, нмоль/л	Менее 50 – дефицитный 50–74 – недостаточный 75–250 – достаточный Более 250 – избыточный

Таблица 3

Распределение обследованных лиц согласно диагностическим категориям «GastroPanel», n (%)

Диагностическая категория «GastroPanel»		Группа ЛПА на ЧАЭС		Группа сравнения	
		1А	1Б	2А	2Б
Здоровая слизистая оболочка	Без атрофии и инфекции <i>H. pylori</i>	5 (9,6)	8 (17,8)	0 (0)	2 (28,6)
	Повышенная секреция соляной кислоты в теле желудка	3 (5,8)	6 (13,3)	2 (11,1)	0,0)
	С пониженной секрецией соляной кислоты	5 (9,6)	0 (0)	1 (5,6)	1 (14,3)
Атрофический гастрит	Тела желудка	7 (13,5)	3 (6,7)	3 (16,7)	0 (0)
	Антрального отдела	10 (19,2)	6 (13,3)	2 (11,1)	1 (14,3)
Активная инфекция без лечения		22 (42,3)	22 (48,9)	10 (55,5)	3 (42,8)
Всего		52 (100,0)	45 (100,0)	18 (100,0)	7 (100,0)

ченных данных указывали совокупность структурных средних величин: среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего арифметического (m), медиану (Me), нижний и верхний квартили (Me [Q₁; Q₃]). Соответствие количественных результатов лабораторных исследований нормальному распределению оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На основании результатов определения концентрации PGI, PGII, гастрин-17 и *H. pylori*-IgG, оценили состояние слизистой оболочки желудка у обследованных ЛПА на ЧАЭС и лиц группы сравнения согласно диагностическим категориям «GastroPanel» (табл. 3).

Суммарная частота выявления атрофических изменений тела и антрального отдела желудка у ЛПА на ЧАЭС с МС составила 32,7%, была сопоставима с опубликованными ранее данными (37,1%) [4] и в 1½ раза превышала частоту выявления атрофии в группе 1Б (см. табл. 3). Частота выявления атрофии тела и антрального отдела желудка у лиц группы сравнения также удваивалась при наличии МС

и составила 27,8% в группе 2А против 14,3% в группе 2Б (см. табл. 3).

Таким образом, частота выявления атрофии слизистой оболочки желудка была больше при наличии МС как у ЛПА на ЧАЭС, так и у лиц группы сравнения, и достигала максимальных значений (32,7%) у ЛПА на ЧАЭС с МС. Атрофический пангастрит (при гастрине-17 менее 0,8 пмоль/л, PGI/PGII менее 3) был выявлен в 2 случаях: у ЛПА на ЧАЭС с наличием МС и без наличия МС.

У 79 ЛПА на ЧАЭС провели определение уровней витаминов D, B₁₂ и гомоцистеина в сыворотке крови (табл. 4). У 20 из них (25,3%) был обнаружен дефицит витамина B₁₂, подтвержденный повышением уровня гомоцистеина. Так, у ЛПА на ЧАЭС с дефицитом витамина B₁₂ уровень гомоцистеина превышал верхнюю границу референтного интервала почти в 2 раза. Концентрации витамина D у ЛПА на ЧАЭС с разным содержанием витамина B₁₂ были сопоставимо недостаточные. Значимых отличий в возрасте и массе тела выявлено не было.

Обращает на себя внимание, что средний уровень гастрин-17 у ЛПА на ЧАЭС при наличии у них дефицита витамина B₁₂ был значимо больше и в 3 раза превышал верхнюю границу референтного диапазона. Выявленный факт согласуется с опубликованными данными

Таблица 4

Маркеры ХАГ и концентрация витаминов в сыворотке крови у ЛПА на ЧАЭС в зависимости от уровня витамина B₁₂

Показатель	Витамин B ₁₂ , пмоль/л				p <
	более 133 (n = 59)		менее 133 (n = 20)		
	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Витамин B ₁₂ , пмоль/л	301,1 ± 30,8	205,5 [167,5; 278,0]	95,2 ± 5,9	99,0 [88,5; 112,0]	0,01
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,7 ± 0,6	12,8 [10,4; 14,7]	21,2 ± 2,3	18,2 [16,3; 22,9]	0,01
Витамин D, нмоль/л	63,0 ± 2,5	60,3 [50,1; 75,7]	62,5 ± 6,3	57,4 [43,6; 81,1]	
Гастрин-17, пмоль/л	7,03 ± 1,16	3,20 [1,15; 7,66]	20,57 ± 3,66	25,21 [2,36; 35,07]	0,01
Пепсиноген I, мкг/л	101,4 ± 6,8	92,2 [58,1; 33,1]	77,3 ± 13,9	63,8 [25,0; 110,0]	
Пепсиноген II, мкг/л	14,6 ± 1,4	11,9 [6,6; 20,8]	13,8 ± 3,0	9,3 [5,4; 15,5]	
<i>H. pylori</i> -IgG, EIU	65,3 ± 4,7	66,9 [27,8; 99,1]	53,9 ± 8,7	58,0 [12,2; 96,1]	

Таблица 5

Лабораторные маркеры ХАГ у ЛПА на ЧАЭС с дефицитом витамина В₁₂ в зависимости от наличия и отсутствия МС

Показатель	Наличие МС				p <
	есть (n = 14)		нет (n = 6)		
	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Пепсиноген I, мкг/л	61,3 ± 16,4	49,0 [15,3; 76,8]	114,5 ± 21,1	99,2 [78,4; 140,5]	0,05
Пепсиноген II, мкг/л	10,6 ± 3,0	7,6 [4,9; 10,3]	21,5 ± 6,6	19,3 [9,8; 25,9]	0,05
Гастрин-17, пмоль/л	26,16 ± 4,10	30,62 [19,51; 40,0]	11,76 ± 5,95	3,64 [1,91; 23,03]	0,05
H. pylori-IgG, EIU	47,0 ± 10,8	36,3 [12,1; 87,8]	70,0 ± 13,7	73,9 [61,5; 93,5]	

о взаимосвязи уровня витамина В₁₂ и морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка [9].

Таким образом, и наличие МС, и дефицит витамина В₁₂ оказались факторами, ассоциированными с большей выраженностью лабораторных признаков ХАГ (см. табл. 3, 4). В связи с этим мы оценили лабораторные маркеры морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка у ЛПА на ЧАЭС с дефицитом витамина В₁₂ в зависимости от наличия у них МС (табл. 5).

Значимых отличий в возрасте и массе тела не выявлено. При наличии МС у ЛПА на ЧАЭС с дефицитом витамина В₁₂ содержание пепсиногенов снижалось в 2 раза. При этом уровень PGI был меньше 70 мкг/л в 8 из 14 случаев (57,1 %) сочетания дефицита В₁₂ и МС. Кроме того, на фоне дефицита витамина В₁₂ содержание в крови гастрин-17 удваивалось при наличии МС, а медиана концентраций гастрин-17 была в 4 раза выше верхней границы референтного диапазона. Таким образом, лабораторный статус ЛПА на ЧАЭС с дефицитом В₁₂ и МС соответствовал фундальному ХАГ.

Для подтверждения полученных данных требовалось оценить изучаемый комплекс лабораторных маркеров у ЛПА на ЧАЭС с наличием и отсутствием МС, которым, согласно диагностической категории «GastroPanel», был поставлен лабораторный диагноз фундальный ХАГ (n = 10) (табл. 6). Однако только у 3 лик-

видаторов из них отсутствовал МС, поэтому статистическое сравнение не проводилось.

Обращает на себя внимание, что у ЛПА на ЧАЭС с фундальным ХАГ в отсутствие МС содержание в крови витамина В₁₂ и гомоцистеина находилось в границах референтного интервала. Напротив, при ассоциации фундального ХАГ и МС в 100 % случаев наблюдался дефицит витамина В₁₂, а уровень гомоцистеина был выше верхней границы референтного интервала. Кроме того, у ЛПА на ЧАЭС с наличием МС концентрации маркеров ХАГ были более близки к патологическим значениям. Следует особо отметить, что у 7 из 10 ЛПА на ЧАЭС с фундальным ХАГ было выявлено сочетание патологических показателей, а именно: дефицит витамина В₁₂, гипергомоцистеинемия, PGI – менее 30 мкг/л, гастрин-17 – более 30 пмоль/л, PGI/PGII – менее 3. При этом во всех 7 случаях фундальный ХАГ сочетался с МС.

Для сравнения также оценили комплекс лабораторных маркеров у ЛПА на ЧАЭС, которым, согласно диагностической категории «GastroPanel», был поставлен лабораторный диагноз антральный ХАГ (n = 16) (табл. 7), у 10 из них (63 %) был диагноз МС.

У подавляющего большинства ЛПА на ЧАЭС с антральным ХАГ содержание в сыворотке крови гомоцистеина и витамина В₁₂ находилось в пределах референтного диапазона. Дефицит витамина В₁₂ был выявлен только у 1 обследованного без МС и в 2 случаях нали-

Таблица 6

Лабораторные маркеры ХАГ и витаминный статус у ЛПА на ЧАЭС с выявленной атрофией слизистой оболочки тела желудка (согласно критериям «GastroPanel») в зависимости от наличия и отсутствия МС, M ± m

Показатель	Наличие МС	
	есть (n = 7)	нет (n = 3)
Пепсиноген I, мкг/л	16,9 ± 5,5	19,2 ± 2,5
Пепсиноген II, мкг/л	8,8 ± 1,6	9,8 ± 1,8
Пепсиноген I / пепсиноген II	2,4 ± 1,1	2,2 ± 0,5
Гастрин-17, пмоль/л	35,52 ± 2,19	21,82 ± 7,95
H. pylori-IgG, EIU	50,4 ± 15,2	77,8 ± 22,9
Витамин D, нмоль/л	57,5 ± 8,1	61,3 ± 6,5
Гомоцистеин, мкмоль/л	25,0 ± 3,7	15,1 ± 2,2
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	83,7 ± 12,4	162,7 ± 15,4

Таблица 7

Лабораторные маркеры ХАГ и витаминный статус у ЛПА на ЧАЭС с выявленной атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка (согласно критериям «GastroPanel») в зависимости от наличия и отсутствия МС

Показатель	Наличие МС				p <
	есть (n = 10)		нет (n = 6)		
	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Пепсиноген I, мкг/л	81,5 ± 7,9	81,3 [58,3; 102,4]	99,3 ± 16,3	104,7 [62,9; 129,4]	0,05
Пепсиноген II, мкг/л	7,7 ± 0,9	7,2 [5,7; 9,1]	14,0 ± 3,0	11,4 [8,1; 20,9]	
Пепсиноген I / пепсиноген II	11,6 ± 1,0	12,4 [8,6; 13,6]	7,8 ± 1,1	6,5 [6,2; 8,3]	
Гастрин-17, пмоль/л	0,95 ± 0,04	0,95 [0,80; 1,08]	1,10 ± 0,14	0,98 [0,80; 1,36]	0,05
H. pylori-IgG, EIU	73,8 ± 6,1	68,9 [66,7; 88,3]	76,2 ± 11,6	74,1 [52,0; 95,3]	
Витамин D, нмоль/л	51,2 ± 5,0	52,8 [42,6; 60,0]	78,6 ± 10,2	79,2 [61,4; 81,0]	
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,1 ± 1,2	10,9 [9,3; 14,9]	12,3 ± 1,0	11,4 [10,6; 14,3]	
Витамин B ₁₂ , пмоль/л	201,9 ± 40,2	164,0 [150,3; 181,0]	177,2 ± 20,1	169,0 [155,0; 211,0]	

чия МС. Значимых отличий в возрасте и массе тела не выявлено.

Обращает на себя внимание, что у ЛПА на ЧАЭС с атрофическими изменениями слизистой оболочки тела желудка (см. табл. 6) содержание витамина D было недостаточным независимо от наличия у них МС. Напротив, уровень витамина D у ЛПА на ЧАЭС с антральным ХАГ без МС соответствовал достаточно-му количеству, в то время как при наличии МС отмечался недостаток витамина D, близкий к дефициту (см. табл. 7). Выявленные особенности не могут быть обусловлены нарушением функционального статуса желудка, поскольку основной зоной всасывания витамина D является кишечник, а недостаток витамина D в большинстве случаев компенсируется физиологическим многоступенчатым механизмом его активации либо фармакологической коррекцией. В этой связи интерес представляют опубликованные данные о возможной роли генотипа рецептора витамина D в интенсивности нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки тела желудка [1], что позволяет рассматривать фундальный ХАГ в качестве витамин D-опосредованного воспаления. Кроме того, допустимо предположить, что снижение витамина D у ЛПА на ЧАЭС с ХАГ антрального отдела желудка и МС обусловлено, в частности, такими факторами, как жировой гепатоз, инсулинорезистентность или прием статинов, которые характерны для лиц с наличием МС.

В целом, учитывая известные онкологические риски прогрессирования ХАГ и роль витамина D в клеточной пролиферации и дифференцировке, полученные данные служат основанием для исследования уровня витамина D при динамическом обследовании ЛПА на ЧАЭС с МС и хроническим атрофическим гастритом любой локализации.

Выводы

1. На основании лабораторной оценки, частота выявления хронического атрофического гастрита была больше при наличии метаболического синдрома как у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, так и у лиц группы сравнения, и достигала максимальных значений (32,7%) у ликвидаторов аварии с наличием метаболического синдрома.

2. Наличие метаболического синдрома и дефицит витамина B₁₂ являются факторами, ассоциированными с большей выраженностью лабораторных признаков атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

3. В алгоритм клинко-лабораторного наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с наличием метаболического синдрома и хронического атрофического гастрита следует включать определение уровня витаминов B₁₂, D и гомоцистеина.

Литература

1. Гузеева О.В., Новикова В.П., Кузьмина Д.А. [и др.]. Ассоциация молекулярно-генетических вариантов рецептора витамина D со степенью воспалительных изменений слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастродуоденитом // Молекулярная медицина. 2015. № 1. С. 46–51.
2. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина B₁₂ // Клинич. онкогематология. Фундамент. исслед. и клинич. практика. 2009. Т. 2, № 1. С. 185–195.
3. Саблин О.А., Саблина А.О., Алексанин С.С. [и др.]. Болезни органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: пренеопластические изменения слизистой оболочки желудка // Комплексная медицинская помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Измайловский, 2021. С. 119–232.

4. Саблина А.О., Алексанин С.С. Атрофический гастрит у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2020. № 1. С. 36–46. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-1-36-46.
5. Bornschein J., Selgrad M., Wex T. [et al]. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer // *BMC Gastr.* 2012. Vol. 12. P. 10. DOI: 10.1186/1471-230X-12-10.
6. Carabotti M., Lahner E., Esposito G. [et al]. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study // *Medicine.* 2017. Vol. 96, N 1. P. e5784. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784.
7. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 166, N 4. P. 496–513. DOI: 10.1111/bjh.12959.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. [et al]. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V // *Florence Consensus Report. Gut.* 2017. Vol. 66, N 1. P. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
9. Massironi S., Cavalcoti F., Zilli A. [et al]. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study // *BMC Gastroenterol.* 2018. Vol. 18, N 1. P. e172. DOI: 10.1186/s12876-018-0901-0.
10. Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. [et al]. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer // *Amer. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. P. 629–637. DOI: 10.1093/aje/kwj088.
11. Sipponen P., Ranta P., Helske T. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis. An observational case – control study // *Scand. J. gastroenterol.* 2002. Vol. 37. P. 785–791. DOI: 10.1080/газ.37.7.785.791.
12. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J. [et al]. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43, N 12. P. 1448–1455. DOI: 10.1080/00365520802273025.
13. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L. [et al]. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints // *Scand. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45, N 9. P. 1036–1041. DOI: 10.3109/00365521.2010.487918.
14. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts // *Gut.* 2001. Vol. 49. P. 347–353. DOI: 10.1136/gut.49.3.347.
15. Wang Y., Zhu Zh., Liu Zh. [et al]. Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer // *J. Int. Med. Research.* 2020. Vol. 48, N 3. Art. E300060520914826. DOI: 10.1177/0300060520914826.

Поступила 01.02.2024 г.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Вклад авторов: С.С. Алексанин, В.Ю. Рыбников – разработка концепции исследования и редактирование статьи; Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, М.Ю. Фролова, М.П. Бояркина – разработка дизайна исследования, сбор и интерпретация данных, написание статьи.

Для цитирования. Алексанин С.С., Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., Рыбников В.Ю., Бояркина М.П., Фролова М.Ю. Витамины D и B₁₂, гомоцистеин и лабораторные маркеры хронического атрофического гастрита у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с метаболическим синдромом // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2024. № 1. С. 5–13. DOI: 10.25016/2541-7487-2024-0-1-05-13.

Vitamins D and B₁₂, homocysteine and laboratory markers of chronic atrophic gastritis in Chernobyl liquidators with metabolic syndrome

Aleksanin S.S., Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Ribnikov V. Yu., Boyarkina M.P., Frolova M. Yu.

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

Sergey Sergeevich Aleksanin – Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0001-6998-1669, e-mail: medicine@nrccerm.ru;

Natalya Aleksandrovna Alkhutova – PhD Biol. Sci., Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Laboratory Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0002-6268-8969, e-mail: nalhutova@yandex.ru;

✉ Nadezhda Alekseevna Kovyazina – Dr. Med. Sci., Clinical Laboratory Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0002-0482-0802, e-mail: nakovzn@gmail.com;

Viktor Jur'evich Rybnikov – Dr. Med. Sci., Dr. Psychol. Sci. Prof., Deputy Director (Science and Education, Emergency Medicine) of The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0001-5527-9342 e-mail: medicine@nrccrm.ru;

Marina Petrovna Boyarkina – endocrinologist, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: bomari@list.ru;

Milena Jur'evna Frolova – PhD Biol. Sci., Clinical Laboratory Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0003-0917-6371, e-mail: frolusya@mail.ru

Abstract

Relevance. An in-depth examination of Chernobyl liquidators treated at the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine showed a higher incidence of chronic atrophic gastritis versus the comparison group. When combined with metabolic syndrome, the disease has vague and diverse clinical manifestations. Due to poor compliance among patients regarding invasive diagnostic procedures and elevated risk of chronic atrophic gastritis progressing into gastric adenocarcinoma, an extensive laboratory assessment is required to understand the grade of disorder in Chernobyl liquidators with metabolic syndrome.

The study objective is to identify laboratory markers responsible for the chronic atrophic gastritis and metabolic syndrome comorbidity development in Chernobyl liquidators

Methods. 97 male Chernobyl liquidators were divided into two groups – with and without metabolic syndrome. Pepsinogen-I, pepsinogen-II, gastrin-17 and H. pylori-IgG concentration in blood plasma was assessed quantitatively using enzyme immunoassay with “Gastropanel” (BIOHIT, Finland) reagent system in accordance with the manufacturer’s guidelines. Serum vitamin D (Access 2, Beckman Coulter, USA), vitamin B₁₂ (UniCel DXi, Beckman Coulter, USA) and homocysteine (Immulite 2000 XPI, Siemens, USA) were measured using chemiluminescent immunoassay. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0.

Results and discussion. In the presence of metabolic syndrome both in Chernobyl liquidators and the comparison group, laboratory assessment showed higher detection frequency of gastric mucosal atrophy. In Chernobyl liquidators, the combination of vitamin B₁₂ deficiency and metabolic syndrome was associated with a doubled blood level of gastrin-17, while the median concentration was four times higher than the upper reference limit. Pepsinogen I level was below 70 mcg/L in 57.1 % of cases with combined B₁₂ deficiency and metabolic syndrome. In 70 % of cases, Chernobyl liquidators with fundal chronic atrophic gastritis revealed a combination of disorders, namely: vitamin B₁₂ deficiency, hyperhomocysteinemia, pepsinogen I < 30 mcg/L, gastrin-17 > 30 pmol/L, pepsinogen I/pepsinogen II < 3. Moreover, Chernobyl liquidators with fundal chronic atrophic gastritis, showed vitamin D deficiency regardless of metabolic syndrome diagnosis. Vitamin D level in Chernobyl liquidators with antral chronic atrophic gastritis and without metabolic syndrome corresponded was within reference, while in the presence of metabolic syndrome, vitamin D level was close to deficiency.

Conclusion. Laboratory findings demonstrate that in Chernobyl liquidators, metabolic syndrome and vitamin B₁₂ deficiency are associated with a greater severity of atrophic changes in the stomach mucous membrane. This justifies the need for homocysteine, vitamins D and B₁₂ lab tests to be included in the clinical and laboratory health monitoring of Chernobyl liquidators with combined metabolic syndrome and chronic atrophic gastritis comorbidity.

Keywords: emergency, radiation accident, rescuer, liquidator of the accident consequences, Chernobyl nuclear power plant, metabolic syndrome, chronic atrophic gastritis, clinical laboratory diagnostics, “Gastropanel”.

References

1. Guzeeva O.V., Novikova V.P., Kuz'mina D.A. [et al.]. Asociaciya molekularno-geneticheskikh variantov receptora vitamina D so stepen'ju vospalitel'nyh izmenenij slizistoj obolochki zheludka u detej s hronicheskim gastroduodenitom [Association of molecular genetic variants of vitamin d receptor with the grade of inflammatory changes]. *Molekuljarnaja medicina* [Molecular medicine]. 2015; (1):46–51. (In Russ.)
2. Perekatova T.N., Ostroumova M.N. Eshhe raz o deficite vitamina V₁₂ [Once more about vitamin B₁₂ deficit]. *Klinicheskaja onkogematologija. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaja praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice]. 2009; 2(1):185–195. (In Russ.)
3. Sablin O.A., Sablina A.O., Aleksanin S.S. [et al.]. Bolezni organov pishhevarenija u likvidatorov posledstvij avarii na ChAJeS: preneoplasticheskie izmeneniya slizistoj obolochki zheludka [Digestive diseases in liquidators of the Chernobyl accident consequences: preneoplastic lesions of gastric mucosa]. *Kompleksnaja medicinskaja pomoshh' uchastnikam likvidacii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii* [Comprehensive medical care provided to liquidators of the consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident: a monograph]: monografija. Ed. S.S. Aleksanin. St. Petersburg. 2021. Pp. 119–132. (In Russ.)
4. Sablina A.O., Aleksanin S.S. Atroficheskij gastrit u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii v otdaljonnom periode [Atrophic gastritis in Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers in remote period]. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2020; (1):36–46. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-01-36-46. (In Russ.)
5. Bornschein J., Selgrad M., Wex T. [et al.]. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastr.* 2012; 12:10. DOI: 10.1186/1471-230X-12-10.
6. Carabotti M., Lahner E., Esposito G. [et al.]. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study. *Medicine.* 2017; 96(1):e5784. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784.
7. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br. J. Haematol.* 2014; 166(4):496–513. DOI: 10.1111/bjh.12959.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. [et al.]. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. *Florence Consensus Report. Gut.* 2017; 66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

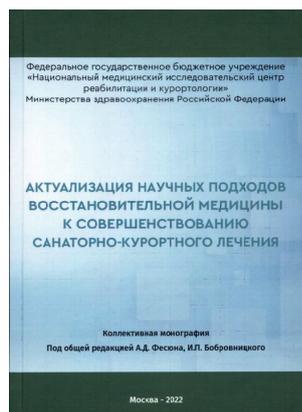
9. Massironi S., Cavalcoli F., Zilli A. [et al]. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18(1):e172. DOI: 10.1186/s12876-018-0901-0.
10. Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. [et al]. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer. *Amer. J. Epidemiol.* 2006; (163):629–637. DOI: 10.1093/aje/kwj088.
11. Sipponen P., Ranta P., Helske T. Serum levels of amidated gastrin - 17 and pepsinogen I in atrophic gastritis. An observational case – control study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37:785–791. DOI: 10.1080/газ.37.7.785.791.
120. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J. [et al]. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol.* 2008; (43):1448–1455.
13. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L. [et al]. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45(9):1036–1041. DOI: 10.3109/00365521.2010.487918.
14. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49:347–353. DOI: 10.1136/gut.49.3.347.
15. Wang Y., Zhu Zh., Liu Zh. [et al]. Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer. *J. Int. Med. Research.* 2020; 48(3):e300060520914826. DOI: 10.1177/0300060520914826..

Received 02.02.2024

For citing: Aleksanin S.S., Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Ribnikov V.Yu., Boyarkina M.P., Frolova M.Yu. Vitamins D и V12, гомоцистеин и лабораторные маркеры хронического атрофического гастрита у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с метаболическим синдромом. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2024; (1):5–13. **(In Russ.)**

Aleksanin S.S., Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Ribnikov V.Yu., Boyarkina M.P., Frolova M.Yu. Vitamins D and B₁₂, homocysteine and laboratory markers of chronic atrophic gastritis in Chernobyl liquidators with metabolic syndrome. *Medical-biological and social-psychological problems of safety in emergency situations.* 2024; (1):5–13. DOI: 10.25016/2541-7487-2024-0-1-05-13.

Вышла в свет монография



Александр С.С., Бобровницкий И.П., Быков А.Т. [и др.]. Актуализация научных подходов восстановительной медицины к совершенствованию санаторно-курортного лечения: монография / под общ. ред. А.Д. Фесюна, И.П. Бобровницкого ; Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии. М. : Грин Принт, 2022. 224 с

ISBN 978-5-907286-77-1. Тираж 250 экз.

Актуализация научных подходов восстановительной медицины к решению задач совершенствования системы санаторно-курортного лечения связана с приоритетами научно-технологического развития России в части перехода к технологиям здоровьесбережения и персонализированной медицины. Рассматриваются актуальные вопросы нормативно-правового регулирования в санаторно-курортной отрасли, проблемы совершенствования санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации по отношению к отдельным социальным и профессиональным группам населения, в том числе, инвалидам, лицам, пострадавшим в результате аварии на Чернобыльской АЭС, военнослужащим, работникам железнодорожного транспорта. Безусловный интерес вызовут материалы, связанные с изучением проблем профилактики так называемой риск-ассоциированной экопатологии, а также по подходам к персонализации программ постковидной реабилитации в условиях санатория и применению оздоровительно-реабилитационных технологий для активного здорового долголетия.

Содержание

- Чехонин В.П. Предисловие
- Глава 1. Бобровницкий И.П., Фесюна А.Д. Роль восстановительной медицины в научно-методологическом совершенствовании системы санаторно-курортного лечения
- Глава 2. Фесюна А.Д., Герасименко Н.Ф. Актуальные проблемы законодательного и нормативно-правового регулирования в системе санаторно-курортного лечения граждан Российской Федерации
- Глава 3. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В., Хотимченко С.А. Вопросы инновационного совершенствования системы лечебно-профилактического питания в условиях санаторно-курортной организации
- Глава 4. Пузин С.Н., Шургая М.А., Гречко А.В., Хлудеева Т.А. Развитие подходов к совершенствованию медико-социальной реабилитации инвалидов пожилого возраста
- Глава 5. Александрин С.С., Рыбников В.Ю., Королев А.А., Рудакова С.М., Соболевская Ю.А. Медицинская реабилитация пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС в условиях стационара
- Глава 6. Тришкин Д.В., Долгих С.В., Фисун А.Я., Ковлен Д.В. Совершенствование организации медицинской реабилитации в Вооруженных Силах Российской Федерации
- Глава 7. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Медико-профилактические технологии коррекции риск-ассоциированных нарушений здоровья как потенциал совершенствования санаторно-курортного лечения
- Глава 8. Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Яковлев М.Ю., Фесюна А.Д., Зубкова И.И. Центры здоровья в структуре санаторно-курортных организаций как инфраструктурная основа и эффективный механизм реализации технологий здоровьесбережения населения
- Глава 9. Быков А.Т. Совершенствование подходов к профилактике старения и активному здоровому долголетию
- Глава 10. Вильк М.Ф., Капцов В.А., Шакула А.В., Гайдук С.В., Павлов А.И. Совершенствование системы санаторно-курортного лечения работников железнодорожного транспорта
- Глава 11. Фесюна А.Д., Яковлев М.Ю., Никитин М.В., Туманова-Пономарева Н.Ф. Персонализация программ постковидной реабилитации в условиях санаторно-курортной организации