©Коллектив авторов
УДК 615.838+615.838.7].03:[616-008.9+616.831-005.4-036.12].07

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФИДНОЙ БАЛЬНЕОПЕЛОИДОТЕРАПИИ НА КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Владимирский Е.В., Каракулова Ю.В., Владимирский В.Е., Цепилов С.В., Петухова И.В.
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

THE INFLUENCE OF SULFIDE BALNEOPELOIDOTHERAPY ON THE COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME AND COGNITIVE BRAIN FUNCTION OF BRAIN

Vladimirsky E.V., Karakulova Yu.V., Vladimirsky V.E., Tsepilov S.V., Petukhova I.V.
FSBEI HE "E.A.Vagner Perm State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Perm

РЕЗЮМЕ

Цель исследования оценить клиническую эффективность сульфидной бальнеопелоидотерапии в условиях курорта «Ключи» у пациентов с метаболическим синдромом без и с наличием хронической ишемии головного мозга. **Материал и методы исследования**. Всего обследовано 59 пациентов среднего возраста 63,0 [56,0-69,0] года. Пациенты были поделены на 3 группы: 1 группа - 27 пациентов с компонентами метаболического синдрома и хронической ишемией мозга, получавших комплексную сульфидную бальнеопелоидотерапию, 2 группа - 14 больных с симптомами метаболического синдрома и хронической ишемии мозга, которые находились на курорте без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов и 3 группах больных с метаболическим синдромом без хронической ишемии мозга, получавших сульфидную бальнеопелоидотерапию. Комплекс обследования состоял из общесоматического, клинико-неврологического, нейропсихологического и лабораторно-инструментального методов с включением исследования нейротрофических факторов. **Результаты.** После санаторно-курортного лечения природными факторами курорта «Ключи» у пациентов, принимавших комплексную сульфидную бальнеотерапию произошло статистически значимое повышение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, ассоциируемое с уменьшением всех субъективных жалоб, улучшением когнитивных функций, а у больных метаболическим синдромом без хронической ишемией мозга улучшением показателей суточного мониторирования АД и липидного спектра. **Заключение**. Обоснована целесообразность включения в лечение и реабилитацию пациентов с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга и метаболическим синдромом курсов санаторно-курортного лечения с использованием сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи.
Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая ишемия мозга, когнитивная функция, бальнеопелоидотерапия, курорт «Ключи».

SUMMARY

The aim of the study was to assess the clinical effectiveness of sulphide balneopeloidotherapy on the basis of Klyuchi resort with patients suffering from metabolic syndrome without and with the presence of chronic cerebral ischemia. **Material and methods of the investigation**. There have been examined 59 middle-aged patients at 63.0 [56.0-69.0] years old. The patients were divided into 3 groups: the 1st group included 27 patients with metabolic syndrome and chronic cerebral ischemia who received complex sulphide balneopeloidotherapy at "Klyuchi" resort, the2nd group included 14 patients with symptoms of metabolic syndrome and chronic cerebral ischemia who were in the spa without mudtherapy to assess the influence of general climatic factors and the 3rd group included patients with metabolic syndrome without chronic cerebral ischemia who received sulphide balneopeloidotherapy. The examination complex consisted of general-medical, clinical-neurological, neuropsychological and laboratory-instrumental methods with inclusion of neurotrophic factors. **Results.** After the spa treatment by natural factors in resort “Klyuchi”, the patients who used complex sulphide balneotherapy had a statistically significant increase in the level of cerebral neurotrophic factor (BDNF) in the blood serum associated with the decrease of all subjective complaints, improvement of cognitive functions. The patients with metabolic syndrome without chronical brain ischemia had an improvement of daily monitoring of blood pressure and fats. **Conclusion**. There has been substantiated the expediency of inclusion some courses of sanatorium-and-spa treatment with the use of hydrogen sulphide baths in combination with applications of mud sulphide mud in the treatment and rehabilitation of patients suffering from cognitive impairment of mild and moderate degree in the course of chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome.
Key words: metabolic syndrome, chronic brain ischemia, cognitive function, balneopeloidotherapy, "Klyuchi" resort.

Метаболический синдром (МС) — комплекс патологических состояний, медико-социальная значимость которого ставит его в разряд важных проблем XXI века. В популяции лиц среднего возраста МС встречается у каждого 4-го пациента. В России, по данным Института питания РАМН, наблюдается ожирение в среднем у 30% и избыточная масса тела у 25% городского трудоспособного населения [1]. МС является одним из значимых факторов формирования и прогрессирования другой сердечно-сосудистой патологии, в том числе и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

Sulfatonic®

В настоящее время в иностранной и отечественной литературе появляется все более данных о вкладе нейротрофических факторов (НТФ) в физиологию и патологию нервной системы. Большинство процессов функционирования нейронов, синапто- и нейрогенеза находятся под их контролем и влиянием [2]. Современные представления позволяют рассматривать этиологию возникновения вторичных дегенеративных и ишемических изменений в мозге, в том числе, при хронической ишемии мозга (ХИМ), как нарушение баланса синтеза и функционирования компонентов систем перечисленных химических регуляторов [3].

Разработка медикаментозных программ для лечения МС и ХИМ достаточно сложна, так как требует применения большого количества препаратов. Использование природных лечебных факторов позволяет оказать комплексное воздействие на данную патологию при этом механизмы их действия на данный момент до конца не изучены. Одним из потенциально эффективных методов лечения данной патологии является сульфидная бальнеопелоидотерапия.

Владимирский Е.В. и соавт. изучили механизмы антигипертензивного действия маломинерализованных (4 г/л) сероводородных ванн (СВ) курорта «Ключи» Пермского края с концентрацией сероводорода 120 мг/л. В качестве критериев эффективности использовались показатели суточного мониторирования артериального давления (АД). В результате проведенного лечения наблюдалась нормализация суточных ритмов АД в группах нондипперов и найтпикеров, характеризующаяся снижением уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в ночные часы у нондипперов и САД у найтпикеров. Антигипертензивный эффект обусловлен их нормализующим воздействием на параметры центральной гемодинамики, при этом у лиц с исходно высоким сердечным выбросом происходит его снижение, а у больных с высоким периферическим сопротивлением сосудов — его уменьшение [4].

Наряду с водолечением пелоидотерапия нашла широкое применение в клинической практике, имеется большой фактический материал, подтверждающий эффективность различных методик грязелечения в лечении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной и эндокринных заболеваний. Пелоидотерапия достоверно увеличивает содержание биологически активных веществ - нейротрансмиттерных и гуморальных регуляторов в организме человека — катехоламинов, ацетилхолина, серотонина, гистамина, гаммааминомасленной кислоты и др. [5].

В работах Пятигорского НИИКиФ, Томского НИИКиФ показано позитивное влияние нативной грязи и грязевых препаратов на состояние липидного и углеводного обменов [6]. Было установлено, что использование грязелечения регулирует цитокиновую и адипокиновую секрецию клетками жировой ткани у больных с ожирением. Проведенное исследование дает основание считать, что в основе лечебных эффектов сульфидной иловой грязи лежат нейрогуморальные механизмы и требует дальнейшего изучения [7].

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность сульфидной бальнеопелоидотерапии в условиях курорта «Ключи» у пациентов с метаболическим синдромом без и с наличием хронической ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Всего обследовано 59 пациентов среднего возраста 63,0 [56,0-69,0] года. Все пациенты имели признаки МС. Пациенты были поделены на 3 группы: 1 группа - 27 пациентов с МС и ХИМ, получавших комплексную сульфидную бальнеопелоидотерапию на курорте «Ключи», 2 группа - 14 больных с МС и ХИМ, которые находились на курорте без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов и 3 группа больные МС без ХИМ – 18 человек, получавшие сероводородные ванны и апликации сульфидной иловой грязи. Средняя продолжительность заболевания у больных с ХИМ по анамнезу составила 5 [3-6] лет. Группа сравнения – 20 практически здоровых лиц из обслуживающего персонала курорта «Ключи», соответствующих по полу и возрасту основной, не имеющие цереброваскулярной патологии на момент исследования и жалоб на снижение памяти.

Стандартный курс санаторно-курортного лечения включал в себя применение общих СВ числом 7 с концентрацией H_2S 60-120 мг/л, температурой 36˚С, продолжительностью 8-10 минут, аппликации иловых сульфидных грязей Суксунского пруда №7 на воротниковую зону и верхние

конечности через день, чередуя с бальнеотерапией. Температура грязей составляла 40-42 ˚С. Все пациенты получали стандартизованную медикаментозную терапию.

Комплекс обследования больных с ХИМ состоял из общесоматического, клинико-неврологического, нейропсихологического и лабораторно-инструментального методов. Пациентам проведено неврологическое обследование с применением краткой шкалы изучения когнитивного статуса (Mini Mental State Examination), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи лобных функций. Артериальная гипертензия была верифицирована в ходе планового суточного мониторирования артериального давления с помощью носимого кардиорегистратора «Кардиотехника-4-АД-3»(М) (ЗАО «Инкарт» РФ). Из методов лабораторной диагностики использовались биохимический анализ крови (глюкоза крови, общий билирубин, свободный и связанный билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, мочевина, белок плазмы крови, ревматоидный фактор, мочевая кислота, общий белок), исследование липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности). Для определения сывороточных нейротрофических факторов BDNF, CNTF использовался сэндвич метод иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов SEA 011Hu ELICA. Больным МС без ХИМ проводилось оценка клинического статуса, СМ АД, а также липидного спектра.

Исследование было открытым, наблюдательным, одноцентровым, проспективным, выборочным, контролируемым. Дизайн исследования включал проведение клинического и лабораторно-инструментального исследования в 2 этапа: при поступлении на лечение в 1-2 день и после курса бальнеогрязетерапии на 13-14 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft., USA.). Оценка исходных данных по виду распределения позволила использовать непараметрические методы вариационной статистики (медиана и интерквартильный размах). Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения - критерий Вилкоксона. Взаимосвязи количественных признаков изучены методом корреляционно-регрессионного анализа и непараметрическим методом с расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (R). Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p< 0,05$).

Результаты и обсуждение. Основные субъективные жалобы пациентов с ХИМ были следующие: на головные боли жаловались 38 пациентов (52,0%), на снижение настроения - 54 человека (72,6%), на шум в голове - 15 человек (20,5%), нарушение координации движений было у 27 больных (37,0%), нарушение сна - у 15 пациентов (20,5%), все пациенты (73 человека) отмечали снижение памяти (100%).

У больных наблюдались симптомы орального автоматизма, нарушение процессов конвергенции, пирамидная недостаточность лёгкой степени, амиостатический синдром, нарушение координации движений, эмоциональные и мнестические расстройства различной степени выраженности.

Исследование когнитивных функций у пациентов с ХИМ 1-2 ст. выявило статистически значимые различия по данным MMSE (26,0 [24,0-27,0], $p<0,001$) по отношению к здоровым (29,0[28,0-29,0]). Исследование когнитивных функций у пациентов с ХИМ и МС определило нарушения когнитивной сферы по всем трем проведённым в исследовании шкалам (FAB, MMSE, MoCA) преимущественно в виде нарушения внимания, аллопсихической ориентации, абстрактного мышления, памяти, расстройства перцептивно-гностической сферы, оптико-пространственной деятельности. Когнитивные расстройства у обследованных пациентов усугублялись с возрастом.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ и АД у пациентов с МС и ХИМ максимальные значения АД днём составляли 157,0 [139,0-174,0]/ 95,0[84,5-103,5] мм. рт.ст., ЧСС - 122,0 [110-128] ударов в минуту. Средние значения 130,0 [122,0-141,0]/68,0[56-74] мм. рт. ст. ЧСС 79,5[74,0-84,0] ударов в минуту. Систолический индекс гипертензии днём у пациентов с ХИМ 23,0[6,0-50,0]%.

При исследовании количественного содержания нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора BDNF и цилиарного нейротрофического фактора CNTF) в сыворотке пери-

Sulfatonic®

ферической крови до лечения у пациентов с ХИМ получены следующие результаты: количественное содержание BDNF в крови 3,45[2,30-4,75] нг/мл, что не отличалось от группы здоровых лиц 1,88[1,50-3,87] нг/мл. Содержание CNTF было 468,3[369,3-585,6] пг/мл, что статистически выше, чем у группы здоровых лиц 277,3[231,2-301,2] пг/мл (Pm-w=0,03). Выявлена положительная корреляционная связь BDNF с результатами MoCA теста (R=0,695, p<0,05).

На фоне санаторно-курортного лечения (СКЛ) пациенты, получавшие бальнеопелоидотерапию субъективно отметили улучшение: повышение настроения-16 человек (76%), снижение частоты и/или интенсивности головной боли-12 пациентов (63%), улучшение качества сна-4 пациента (66%), снижение уровня шума в голове-4 пациента (66%), улучшение координации движений-3 человека (27%), улучшение памяти -24 человека (80%).

По субъективным жалобам у пациентов группы без проведения бальнеопелоидотерапии также отмечена положительная динамика в виде повышение психоэмоционального фона-4 пациента (57%), снижения шума в голове-1 пациент (33%), улучшение координации движений-1 пациент (25%), улучшение качества сна-1 пациент (50%), улучшение памяти отметили -2 пациента (18%).

По шкале MMSE выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов, принимавших курс сульфидной бальнеопелоидотерапии. У больных, находившихся на курорте без лечения динамики когнитивных функций по шкале MMSE не происходило. По данным MoCa теста средний показатель после лечения достоверно повысился у пациентов 1 группы (Pwilc = 0,04) и составил 26,5 [24,0-28,0]. При этом имелась достоверная значимость различий (по критерию Манна-Уитни) с группой контроля. При сравнении когнитивного домена с группой сравнения (по критерию Манна-Уитни) после лечения выявлены достоверные различия у пациентов 1 группы в виде улучшения функции внимания и счёта (Pm-w = 0,04).

При проведении сравнительного анализа уровня BDNF в периферической крови выявлено статистически значимое повышение уровня мозгового нейротрофина у пациентов, принимавших сульфидную бальнеопелоидотерапию (P wilc=0,008), у пациентов, находившихся на курорте без лечения, динамики уровня BDNF не выявлено (P wilc=0,8) (табл. 1).

Таблица 1**- Динамика содержания нейротрофических факторов (BDNF,CNTF) в периферической крови у пациентов с ХИМ И МС до и после СКЛ**

Показатель	Группа, получавшая бальнеопелоидотерапию		Группа, не получавшая бальнеопелоидотерапию	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
BDNF	2,9 [2,3-3,8]	4,3 [2,5-6,4]*	2,0 [1,4-3,5]	2,5 [0,8-4,7]
CNTF	505,0 [359,7-548,8]	498,3 [425,7-515,4]	392,1 [241,5-542,7]	253,1[147,6-358,6]

Примечания: * - достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СКЛ Pwilc<0,05; ** Достоверность различий по критерию Манна-Уитни у пациентов разных групп лечения после СКЛ Pm-w<0,05.

В группе больных МС с ХИМ достоверной динамики показателей суточного АД не выявлено. В группе больных МС без ХИМ, получавших сульфидную бальнеопелоидотерапию Δ САД составила 18,3±1,29 мм рт.ст. днем (p<0,05), ночью -16,5±0,69 мм рт.ст. (p<0,05), Δ ДАД днем была 7,9 ±0,78 мм рт.ст. (p<0,05), ночью- 4,83 ±0,41 мм рт.ст. (p<0,05). В этой группе выявлена средняя корреляционная связь между выраженностью снижения АД и индексом массы тела (r=-0,6, p<0,05).

У больных МС без ХИМ отмечена положительная динамика показателей липидного спектра у пациентов получавших бальнеопелоидотерпию (табл. 2).

Таблица 2**- Динамика показателей липидного спектра у больных МС**

Показатель (ммоль/л)	Исходно (M±SD).	После лечения (M±SD).
Общий холестерин	6,4±0,14	5,7±0,08*
ТГ	2,7±0,01	2,2±0,03*
ХС ЛПВП	0,8±0,01	1,1±0,01*
ХС ЛПНП	5,1±0,03	4,9±0,04*

*p<0,05

Заключение. Получены данные о содержании нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза и МС до и после курса санаторно-курортного лечения. Показано на примере когорты пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами и МС, что после лечения природными факторами у пациентов, получавших сульфидную бальнеотерапию и апликации иловых сульфидных грязей курорта «Ключи» произошло статистически значимое повышение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, ассоциируемое с уменьшением всех субъективных жалоб, улучшением когнитивных функций по шкалам MMSE и МОСА. У пациентов с МС без ХИМ отмечается улучшение показателей суточного мониторирования АД и липидного спектра. Показано, что определение количественного содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного индикатора выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов.

Обоснована целесообразность включения в медицинскую реабилитацию пациентов с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга и МС курсов санаторно-курортного лечения с использованием сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова, Е. В. Особенности течения и лечения острого коронарного синдрома, ассоциированного с метаболическим синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.04/ Е. В. Давыдова; ГОУВПО "Уральская государственная медицинская академия".- Екатеринбург, 2008.- 15 с.
2. Бородинова, А.А. Различия биологических функций BDNF и pro-BDNF в центральной нервной системе. / А.А. Бородинова, С.В.Саложин // Журнал высшей нервной деятельности. - 2016.- Том 66, №1. - С.3-23.
3. Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга/ Е.И. Гусев, А.С.Чуканова / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. - 115(3) - С. 4-8.
4. Катханова, О. Использование природных и преформированных факторов в восстановительном лечении детей, страдающих псориазом/О. Катханова// Врач. - 2008. - № 3. - С. 64-65.
5. Грязелечение / А.П. Холопов, В.А. Шашель,Ю.М. Перов, В.П. Настенко. - Краснодар: Периодика Кубани, 2002. - 284 с.
6. Фотина, О.Н. Клинико-метаболическая эффективность грязелечения у больных ожирением /О.Н. Фотина, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур, К.К. Ходосова// Здоровье. Медицинская экология. Наука – 2011 -1(44). - С. 86-89.

REFERENCES

1. Davydova EV. Osobennosti techeniya i lecheniya ostrogo koronarnogo sindroma, associirovannogo s metabolicheskim sindromom [Dissertation]. Ekaterinburg. 2008. [in Russian]
2. Borodinova AA, Salozhin SV. Differences in the biological functions of BDNF and pro-BDNF in the central nervous system. Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti. 2016; 66(1): 3-23. [in Russian]
3. Gusev EI, Chukanova AS. Modern pathogenetic aspects of the formation of chronic cerebral ischemia. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(3): 4-8. [in Russian]
4. Kathanova O. Ispol'zovanie prirodnyh i preformirovannyh faktorov v vosstanovitel'nom lechenii detej, stradayushchih psoriazom. Vrach. 2008; 3: 64-65. [in Russian]
5. Holopov AP, SHashel' VA, Perov YuM, Nastenko VP. Gryazelechenie. Krasnodar: Periodika Kubani, 2002. [in Russian]
6. Fotina ON, Antonyuk MV, Kantur TA, Hodosova KK. Clinical and metabolic efficacy of mud therapy in obese patients. Zdorov'e. Medicinskaya ehkologiya. Nauka. 2011; 1(44): 86-89. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Владимирский Евгений Владимирович, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г.Пермь; E-mail:vladimirskie@mail.ru
Каракулова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии им. В.П. Первушина, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г.Пермь; E-mail: julia.karakulova@mail.ru
Владимирский Владимир Евгеньевич, д-р мед. наук, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г.Пермь; E-mail:vladimirskii_v@mail.ru
Цепилов Сергей Владимирович, врач невролог ЗАО «Курорт Ключи», Пермский край, Суксунский район, с. Ключи; E-mail: dokakella@mail.ru
Петухова Ирина Викторовна, к-т мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь; E-mail: irinap77@yandex.ru