СЕРОВОДОРОДНЫЕ ВАННЫ В ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОГРАММАХ

Клинические рекомендации

Москва – 2015

Sulfatonic®

Sulfatonic®

Утверждены на XIII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение», 2015 года (протокол №1)

Сероводородные ванны в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. – М. – 31 с.

Клинические рекомендации разработаны на основе анализа результатов отечественных и зарубежных исследований по применению сероводородных ванн в клинической практике различных заболеваний и состояний, содержат информацию об особенностях сероводородной балнеотерапии, основных направлениях ее использования, алгоритме назначения, различных технологиях применения, обладающих доказанной эффективностью по международным критериям.

Клинические рекомендации разработаны коллективом авторов и утверждены в соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. (Статья 76, п. 2). Структура и содержание клинических рекомендаций отвечают требованиям ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения».

Предварительная апробация настоящих рекомендаций проведена в ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России.

Клинические рекомендации предназначены для врачей физиотерапевтов, врачей клинических специальностей, и специалистов в области медицинской реабилитации и курортологии.

Sulfatonic®

ГРУППА РАЗРАБОТЧИКОВ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Руководитель:

Герасименко М.Ю. – профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Рабочая группа

Астахов П.В. – зам. директора ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России по научной работе, профессор, доктор медицинских наук;

Бадалов Н.Г. - доктор медицинских наук, заведующий отделом курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Львова Н.В. - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Персиянова-Дуброва А.Л. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Крикорова С.А. - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Барашков Г.Н. - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Уянаева А.И. - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Мухина А.А. - кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Бабушкина Т.Н. – врач отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Тупицина Ю.Ю. - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела курортной медицины ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России;

Группа экспертов

Агасаров Л.Г. – д.м.н., профессор, заведующий курсом традиционных методов лечения и физиотерапии ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова» МЗ РФ;

Кочетков А.В. – профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой реабилитационной и спортивной медицины ФГБОУ ДПО «ИПК ФМБА России»;

Владимирский Е.В. - профессор, доктор медицинских наук, заведующий курсом физиотерапии Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Пермской государственной медицинской академии (ПГМА) им. акад. Е.А. Вагнера;

Абрамович С. Г. - профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой физиотерапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

Sulfatonic®

Кирьянова В.В - профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой физиотерапии и курортологии Санкт-Петербургск ой медицинской академии последипломного образования;

Куликов А.Г. - профессор, доктор медицинских наук, проректор ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Источники финансирования

Разработка клинических рекомендаций выполнена авторским коллективом без внешнего финансирования. В ходе работ ни на одном из этапов подготовки рекомендаций не применялись ни косвенное, ни прямое финансирование со стороны коммерческих либо государственных и иных некоммерческих организаций.

Декларация конфликта интересов

В составе рабочей группы по составлению клинических рекомендаций отсутствовали предпосылки для внутреннего конфликта интересов. Исследования членов рабочей группы не были финансированы внешними источниками. В клинических рекомендациях не указаны производители бальнеологического оборудования и конкретные торговые марки (бренды), приведены только объективные параметры методик в соответствии с ГОСТ 8.417-2002. Возможное применение сероводородных ванн совместно с различными лекарственными методами лечения также нивелирует вероятность конфликта интересов различных групп специалистов, участвующих в разработке рекомендаций и осуществлении лечебного процесса у пациентов с различными заболеваниями.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ 5
СТРАТИФИКАЦИЯ ЗНАЧИМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 6
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 8
ПОРЯДОК РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ 9
КОНЦЕПЦИЯ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ 10
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН 10
ТРЕБОВАНИЯ ПРОТОКОЛА ПРОВЕДЕНИЯ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН 13
ТЕХНОЛОГИИ ВЫПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ С ПРИМЕНЕНИЕМ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН И СВЕДЕНИЯ ОБ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ 16
ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ 22
МОНИТОРИНГ 24
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 24
СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ 25

Sulfatonic®

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NO – оксид азота
CO – монооксид углерода
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ИЛ – интерлейкин
ММП – матричная металлопротеиназа
КЖ – качество жизни
СВ – сероводородные ванны
НС - нитросорбид
СВБ - сероводородная бальнеотерапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ГБ– гипертоническая болезнь
ОА– остеоартроз
РА- ревматоидный артрит

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Клинические рекомендации (синонимы: протокол лечения, клиническое практическое руководство, clinical practice guidelines, англ.) является документом, разрабатываемым с целью оптимизации медицинской помощи и поддержки принятия решения врачом, другим медицинским работником и пациентом в отношении медицинских вмешательств в определённых клинических ситуациях (ГОСТ Р 56034-2014, п. 3-4).

Клинические рекомендации (протоколы) разрабатываются экспертами и утверждаются профессиональными некоммерческими медицинскими организациями (ст.76, п. 2 Федерального закона 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). Создание протоколов силами общественных профессиональных медицинских организаций является оптимальной практикой. Необходимость унификации требований к качеству и регламентирования правил оказания медицинской помощи на основе применения современных лечебных методов с доказанной на экспертном уровне эффективностью привела к созданию клинических рекомендаций, помогающих врачам использовать в своей практике наиболее эффективные медицинские технологии.

Sulfatonic®

Методология разработки клинических рекомендаций основана на принципах доказательной медицины, систематическом и максимально объективном обобщении научных доказательств эффективности лечебных методов, согласованном мнении ведущих специалистов. Такие клинические рекомендации, учитывающие более актуальные (современные) и достоверные данные, позволяют существенно снизить влияние на принятие решения врачами их интуиции, уровня квалификации, а также источников информации, имеющих значительную долю субъективности и недостоверности представленных в них выводов: мнение коллег, рекомендации популярных руководств, отдельных статей и т. п.

СТРАТИФИКАЦИЯ ЗНАЧИМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Значимость и применимость имеющихся доказательств зависит от методологического качества научных исследований и характеристик групп больных, на которых проводились исследования. В современной клинической медицине существует консенсус относительно иерархии уровней доказательств, положенных в основу рекомендаций. Чем ниже вероятность возникновения систематической ошибки в исследовании, тем более надёжны его выводы, и тем больший вес оно имеет при рассмотрении всего спектра доказательств по эффективности конкретной технологии.

Данные, на которых основаны настоящие рекомендации имеют следующие *уровни убедительности доказательств* (в соответствии с приложением ГОСТ Р 56034-2014) в порядке убывания их достоверности:

Sulfatonic®

– *уровень убедительности доказательства А* – доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;

– *уровень убедительности доказательства В* – относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;

– *уровень убедительности доказательства С* – достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учётом иных обстоятельств;

– *уровень убедительности доказательства D*– достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной в конкретной ситуации;

– *уровень убедительности доказательства Е* – веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить метод лечения из рекомендаций.

Таблица 1

Классы рекомендаций и уровни убедительности доказательств

Сила (класс) рекомендаций	**Практические рекомендации метода**	**Уровень убедительности доказательств**	
Сильные (I класс)	**Рекомендованы.** Фактические данные и/или общее соглашение экспертов, что данный метод лечения полезен и эффективен	Два или более доказательства уровня А	–
Средняя (IIа класс)	**Должны быть рассмотрены.** Вес доказательства (мнения) в пользу полезности (эффективности) метода лечения	Одно доказательство уровня А с дополнительным доказательством уровня В	Два или более согласованных доказательств уровней В

Sulfatonic®

Слабая (IIb класс)	**Могут быть рассмотрены.** Полезность (эффективность) метода лечения менее установленных доказательств (мнений)	Одно доказательство уровней A, B с дополнительным доказательством уровня C	Два или больше согласованных доказательств уровня C
Очень слабая (III класс)	**Не рекомендованы.** Недостаточные или противоречивые доказательства, имеются доказательства (или общее согласие), что данный метод не является полезным (эффективным), а в некоторых случаях может быть вредным	Одно доказательство уровней A, B, C без других поддерживающих доказательств	Более чем одно исследование уровня D или E

Рабочая группа признаёт, что отсутствие доказательств не является доказательством отсутствия лечебного эффекта. Пациенты могут получать некоторые положительные результаты от применения фактора, однако они чаще всего не превышают положительные результаты плацебо-воздействий.

Настоящие рекомендации созданы в соответствии с современными международными требованиями, учтён опыт разработки клинических рекомендаций отечественных и зарубежных коллег (Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины, 2003; Council of Europe, 2001; GIN, 2003; WHO, 2003), а также международные критерии их оценки (AGREE, 2001).

Цель и задачи клинических рекомендаций

Целью данных рекомендаций является доведение до всех заинтересованных клинических специалистов и пациентов информации о доказанной на сегодняшний день эффективнности применения методик сульфидной бальнеотерапии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов, кожи.

Задачи:

- Улучшение клинического течения хронических неинфекционных заболеваний.
- Повышение уровня физического и социального функционирования пациентов
- Улучшение их качества жизни.
- Долгосрочная профилактика осложнений у пациентов с различными заболеваниями терапевтического профиля.
- Рациональное использование врачами-физиотерапевтами и врачами клинических специальностей, прошедшими усовершенствование по бальнеотерапии, только тех методик сульфидной бальнеотерапии, эффективность которых в настоящее время имеет строгие научные доказательства.
- Облегчение выбора адекватного метода лечения пациентов для всех заинтересованных специалистов в области реабилитации и курортологии.

В настоящих рекомендациях рассмотрены вопросы применения основных методик сульфидной бальнеотерапии различных заболеваний терапевтического профиля, применяемых в современной российской и мировой клинической практике.

Порядок разработки рекомендаций

Стратегия *поиска доказательств* включала поиск РКИ по ключевым словам («сероводородные ванны», «сульфидные ванны», «sulphurous water», «sulfide baths») в электронных базах данных (PEDro, PubMed, EMBASE, E-library), базах данных систематических обзоров (http://www.cochranelibrary.com) с последующим поиском полнотекстовых статей на сайте издателей, а также ручного поиска в журналах за период с 1980 по 2014 гг.

Критерии отбора доказательств. При разработке рекомендаций члены рабочей группы использовали преимущественно данные отечественных и зарубежных систематических обзоров, мета-анализов РКИ, а также данные отдельных РКИ, оцениваемые не менее чем на 6 из 10 баллов по шкале PEDro

Sulfatonic®

(включает 10 параметров РКИ, таких как рандомизация, сравнительный характер исследования, оценка по конечным точкам, ослепление и др.) на русском или английском языке.

При составлении рекомендаций применяли стандартные методы отбора материала для включения и принятия окончательных решений: голосование, метод согласования оценок Дельфи (ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011 Менеджмент риска. Методы оценки риска.– М.: Стандартинформ, 2012.– 70 с.).

КОНЦЕПЦИЯ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Клинические рекомендации предусматривают комплексное лечение всех категорий больных, включая комбинирование сероводородных ванн и других лечебных методов (медикаментозные, физиотерапия, ЛФК и др.).

Таблица 2

Номенклатура медицинских услуг с применением сероводородных ванн

Шифр	Наименование медицинской услуги
A20.30.002.	Ванна сероводородная

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН

К сероводородным водам относят воды, которые содержат более 10 мг/л общего сероводорода. Действующим веществом является свободный сероводород и гидросульфидный ион. Общепринятым является определяющая роль сероводорода в осуществлении биологического действия этих вод.

Сероводород, наряду с NO и CO, является сигнальной молекулой. Первоначально эндогенная его продукция была описана в ткани мозга, он синтезируется также в сосудах и некоторых других тканях.

Общее свойство этих газообразных сигнальных молекул – их токсический эффект в высоких концентрациях. Несмотря на это, они

синтезируются эндогенно в значительных количествах; токсическая концентрация H_2S всего в 2 раза превышает его концентрацию в ткани мозга [63]. Физиологическая концентрация сероводорода варьирует в различных органах и тканях, и составляет по результатам разных исследований от 1 нмоль/г до 100 нмоль/г [39].

Сероводород, раздражая рецепторы кожи, сосудодвигательный, дыхательный и другие центры, вызывает рефлекторные реакции. Изучение фармакодинамики сероводорода в организме показало, что 50% поступившего из ванн сероводорода депонируется в коже, но через 1 ч он выводится в основном через почки (80%) и кожу (20%). Циркулирующий в крови сероводород быстро окисляется при участии печени, продукты окисления выводятся почками [17, 27, 62].

В кожу поступает до 10% сероводорода, содержащегося в воде. Непосредственное воздействие сероводорода на кожу проявляется ее покраснением и рядом морфологических и функциональных изменений в ней, что рефлекторно влияет на основные физиологические процессы в организме [8, 13]. Гиперемия, возникшая как проявление раздражения кожи, носит фазный характер (фаза активной гиперемии — фаза ишемия — фаза восстановления) и определяет усиление метаболизма в ней. Сероводородные ванны, нарушая осмотическое равновесие в коже, вызывают образование в ней вазоактивных веществ белкового происхождения, которые регулируют тканевой гомеостаз. Усиливается секреция сальных и потовых желез [2].

Циркулирующий в крови сероводород и продукты его окисления действуют на хеморецепторы сосудов синокаротидной и аортальной зон, оказывая через них влияние на сосудистый тонус, артериальное давление и сердечную деятельность, влияют на функциональное состояние различных веществ. Сероводородные ванны обладают противовоспалительным действием [3]. Экспериментально-клинические исследования показали стимулирующее влияние сероводородных ванн на иммунные процессы:

повышение бактерицидной активности кожи, рефлекторное воздействие на иммунокомпетентные органы, стимуляция ретикулоэндотелиальной системы.

Наличие сероводорода усиливает действие теплового фактора ванны, повышая поглощение кислорода, что в сочетании со стимуляцией кровоснабжения тканей и повышением ферментативной активности активизирует репарацию тканей, регенерацию периферических нервов, ускоряет заживление костных переломов [13, 24]. Сероводород за счет активации полиморфно-клеточных мононуклеаров стимулирует репаративную регенерацию и упорядочивает структуру коллагеновых волокон в рубцах, вследствие чего их растяжимость и эластичность становится больше.

Сероводородные ванны повышают энергетический потенциал тканей, стимулируя ферменты цикла Кребса, дыхательную цепь митохондрий. Активизация тканевого дыхания сопровождается повышением интенсивности обмена катехоламинов в надпочечниках и миокарде, повышением липолитической активности сосудистой стенки и снижением липоидной инфильтрации сосудов. Изменение внутриклеточного метаболизма различно при разных концентрациях сероводорода: низкие и средние концентрации (25—150 мг/дм^3) повышают потребление кислорода митохондриями, высокие (300—400 мг/дм^3) — разобщают процессы дыхания и фосфорилирования. Считается, что это является одной из основных причин неудовлетворительного терапевтического эффекта ванн высоких концентраций [2, 18].

Рядом исследований доказано влияние сероводородных ванн на липидный обмен; после курса этих ванн снижается уровень холестерина в крови [17]. Сероводородные ванны благоприятно действуют и на углеводный обмен, снижая содержание сахара в крови при сахарном диабете [20].

Выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и иммунокорригирующее действие сероводородных ванн позволяет использовать их для лечения больных с последствием воспалительных и дегенеративных процессов в коже, мышцах, суставах, периферической нервной системе, половой сфере, ЛОР-органах [20].

Под влиянием сероводородных ванн улучшается кровоснабжение миокарда, повышается толерантность к физическим нагрузкам. Установлено активное влияние ванн на систему микроциркуляции: увеличение скорости мышечного кровотока, уменьшение периваскулярной отечности, снижение агрегации тромбоцитов и вязкости крови [14,21].

За последние годы накоплены данные о большой роли сероводорода в регуляции сосудистого тонуса. Сероводород расслабляет гладкую мускулатуру сосудов in vitro и in vivo [42, 46, 65, 66]. Возможен двухфазный характер сосудистой реакции под влиянием H_2S [25]. Небольшое повышение концентрации сероводорода вызывает значительную релаксацию сосудистой ткани, которая очень чувствительна к воздействию H_2S.

Характер и выраженность ответных реакций организма на действие сероводородной ванны зависит от методики лечения, предусматривающей концентрацию сероводорода в воде, температуру воды, степень наполнения ванны, длительность одной процедуры и количество ванн на курс лечения .

Требования протокола проведения процедур сульфидной бальнеотерапии

В зависимости от содержания общего сероводорода различают его концентрации: слабые — 10-50 мг/дм^3, средние — 50-100-150 мг/дм^3, крепкие -150-200 мг/дм^3, особо крепкие — свыше 250 мг/дм^3. Наиболее часто применяют процедуры с концентрацией сероводорода от 50 до 200 мг/дм^3 . Используют естественные и искусственные воды.

Дозирование процедур, как и других методов бальнеотерапии, включает вид ванн (общие, местные, полуванны), концентрацию сероводорода, температуру, продолжительность, частоту применения и количество на курс.

Общие сероводородные ванны обычно назначают в концентрации 50 – 150 мг/л (в редких случаях до 250 мг/л), по методике с постепенным повышением концентрации. Применяют ванны температуры 35-37°С, продолжительностью 8-15 мин. На курс лечения назначают 8-12 процедур, которые проводят через день, или два дня подряд, с перерывом на третий день. Широко используются местные сероводородные ванны 2-х и 4-х камерные (для рук и ног) больным со снижением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Кроме местных и общих ванн сероводородную минеральную воду используют для спринцеваний, орошений, ингаляций, душей, промываний, полосканий и микроклизм.

Природные источники многочисленны и разнообразны. Такие воды широко используют на курортах: Сочи (Мацеста), Сергиевские Минеральные Воды, Пятигорск, Серноводск, Усть-Качка, Талги.

Кроме естественных сероводородных вод, для ванн можно использовать искусственно приготовленную химическим способом сероводородную воду. Химический способ основан на принципе вытеснения сероводорода из сернистого натрия соляной кислотой. В ванну наливают 200 л воды заданной температуры, затем (например, для концентрации 100 мг/л) последовательно соду (27 г), сернистый натрий (47 г), соляную кислоту техническую (110 мл). Для приготовления аналога Мацестинской минеральной воды добавляют сначала поваренную соль 1020 г, а затем последовательно перечисленные компоненты. В настоящее время существуют стандартные наборы химических веществ для приготовления сероводородных ванн во внекурортных условиях.

Лечение сероводородными ваннами должно проводиться в отдельном помещении, или тупиковом отсеке водолечебницы, изолированном от других лечебно-процедурных комнат. Это помещение должно состоять из:

- зала площадью из расчёта 8 м^2 на ванну, минимальная площадь зала (при одной ванне) 12 м^2;

- лаборатории для приготовления растворов не менее 10 м^2 с вытяжным шкафом;

- помещения для хранения растворов площадью не менее 8 м^2;

- помещения для раздевания и одевания больных площадью из расчёта 2 м^2 на 1 место, которая сообщается с ванным залом через шлюз.

Ванны должны быть из коррозиеустойчивых материалов. Стены в процедурном зале и лаборатории следует облицовывать глазурованной плиткой, или окрашивать масляной краской на цинковых белилах. Сероводородная лечебница должна иметь изолированную от других систему вентиляции и канализации.

Предельно допустимая концентрация сероводорода в воздухе рабочих помещений не выше 10 мг/м^2 , согласно ГОСТ 12.1.005-76.

Трубы, проводящие сероводородную воду, должны быть выполнены из материалов, устойчивых к влиянию агрессивных сред. Арматура (краны, ручки, и т.д.) должна быть выполнена из коррозиеустойчивых материалов: деревянные детали и предметы покрыты масляной краской на цинковых белилах. Покрытия краской на свинцовых белилах запрещаются.

ТЕХНОЛОГИИ ВЫПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ С ПРИМЕНЕНИЕМ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН И СВЕДЕНИЯ ОБ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Анализ литературы за 1980-2014 проведенный в базах PubMed, PEDro, EMBASE, E-library, в базе данных систематических обзоров (Cochrane library) показал, что наиболее многочисленны РКИ по исследованию эффективности применения сероводородной бальнеотерапии при заболеваниях костно-мышечной системы. Анализ результатов РКИ показывает, что у пациентов с заболеваниями суставов (анкилозирующий спондилит, остеоартроз, ревматоидный артрит) эффективность сероводородной бальнеотерапии подтверждается достоверно более выраженной положительной динамикой клинических проявлений, отражающих выраженность поражения суставов и функциональный статус пациентов, по сравнению с контрольной группой. У пациентов на фоне курса лечения отмечается статистически достоверное снижение показателей боли, улучшение качества жизни и снижение количества принимаемых анальгетических средств, более длительное сохранение положительного эффекта [33, 60, 61]. Длительность сохранения положительного эффекта варьирует и в среднем составляет 3-6 месяцев.

В РКИ (8 исследований, 344 пациента) показано выраженное обезболивающее действие сероводородных ванн у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом, фибромиалгией, анкилозирующим спондилитом, болью в спине и улучшение функционального статуса по сравнению с контрольной группой.

Серия рандомизированных контролируемых исследований израильских ученых посвящена применению сероводородных ванн в комплексе с талассотерапией или климатотерапией. Показано улучшение клинических проявлений (уменьшение болевого синдрома, улучшение индексов, отражающих тяжесть суставного синдрома) заболеваний суставов в сравнении с контрольной группой [33, 58, 60, 61].

Sulfatonic®

В рандомизированном двойном слепом (контрольная группа получала пресные ванны с запахом сероводорода) контролируемом исследовании эффективности сероводородных ванн при боли в спине показано уменьшение болевого синдрома и повышение мобильности под влиянием сероводородной бальнеотерапии [26]. В группе, получавшей сероводородные ванны, отмечено статистически достоверное улучшение: уменьшение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (индекс ВАШ) ($p < 0.01$) и уменьшение мышечного спазма ($p < 0.01$), улучшение сгибания-разгибания и ротации позвоночника ($p < 0.01$) и улучшение индекса Шобера ($p < 0.01$). Все эти изменения сохранялись через 3 месяца после бальнеотерапии. В группе, получавшей гидротерапию пресной водой, наблюдалось улучшение одного показателя: индекс ВАШ достоверно увеличился ($p < 0.01$), но через 3 месяца показатели вернулись к исходным [26].

Той же группой ученых проведено двойное слепое контролируемое исследование эффективности сероводородных ванн при остеоартрозе суставов кистей. В группе, получавшей сероводородные ванны, снизились показатели боли и улучшились индексы HAQ и AUSCAN и положительный эффект сохранялся через 6 месяцев после лечения, в отличие от контрольной группы [49].

У пациентов с фибромиалгией сероводородные ванны способствуют уменьшению выраженности симптомов, улучшению качества жизни и более длительному сохранению терапевтического эффекта, по сравнению с контрольной группой [32, 53].

Т.о. анализ имеющихся РКИ с высокой степенью достоверности (IA) позволяет утверждать, что сероводородная бальнеотерапия эффективна в улучшении клинических проявлений заболеваний костно-мышечной системы

Бальнеотерапия сероводородными ваннами как метод, эффективность которого доказана с высоким уровнем убедительности доказательств, представлена в клинических рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины по лечению остеоартрита [52].

Два мета-анализа зарубежных РКИ не оставляют сомнения в эффективности сероводородных ванн в лечении больных с заболеваниями костно-мышечной системы [38, 45]

Предпринимаются попытки объяснения механизма улучшения клинической симптоматики суставного синдрома под влиянием сероводородной бальнеотерапии.

В экспериментальных исследованиях показано, что сероводород ингибирует выделение воспалительных медиаторов (цитокинов, интерлейкина, TNF-альфа) вызывающих деградацию хряща [44, 64], защищает клетки от оксидативного стресса, препятствует индуцированной окислением митохондриальной дисфункции через Akt/PI3K-сигнальный путь, уменьшает деструкцию хряща, гибель клеток и воспаление в эксперименте [41]. Этот ингибирующий воспаление эффект, по всей видимости, лежит в основе улучшения клинической симптоматики на фоне приема сероводородных ванн.

Предполагается, что сероводородная вода защищает хрящевую ткань от оксидативного повреждения [28, 36, 50]

Немногочисленный объем проведенных исследований позволяет рекомендовать эту методику у пациентов с невысоким уровнем убедительности доказательств (IIB).

Накоплен огромный опыт применения сероводородных ванн при болезнях системы кровообращения.

Сероводородные ванны показали свою эффективность у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ). Наблюдалась зависимость направленности реакций от исходного типа гемодинамики и концентрации сероводорода в воде. У больных ИБС со стенокардией под влиянием общих сероводородных ванн при гипокинетическом варианте кровообращения восстановление гемодинамики происходило за счет снижения повышенного периферического сопротивления, вследствие чего увеличивался ударный объем крови под

влиянием ванн с концентрацией 75, 100 и 150 мг/л. При этом наблюдалось улучшение сократительной функции миокарда, о чем свидетельствовало улучшение фазовой структуры систолы левого желудочка [12].

Восстановление гемодинамики при гиперкинетическом варианте кровообращения происходило за счет снижения повышенного удельного объема и минутного объема крови, причем только под влиянием ванн с низкой концентрацией сероводорода — 25, 50 и 75 мг/л.

Изменения гемодинамики, показавшие уменьшение гиперфункции миокарда, имеют большое значение в процессах снижения артериального давления, компенсации коронарной недостаточности и предупреждения развития сердечной недостаточности у пациентов с ИБС.

В контролируемом исследовании [15] изучалась эффективность лечения сероводородными ваннами больных гипертонической болезнью (160 больных) в зависимости от особенностей её клинического течения, тяжести коронарной, сердечной недостаточности при сочетании ГБ и ИБС, наличия сопутствующих заболеваний, а также уровня наполнения ванны и концентрации сероводорода. Контролем служила группа больных, не получавшая бальнеотерапию. В исследовании доказано гипотензивное действие общих сероводородных ванн 50, 100 и 150 мг/л и 4-х камерных ванн 100 мг/л (у больных ГБ и ИБС), улучшение гемодинамики при различных исходных её типах, переносимости физической и ортостатической нагрузки, снижение агрегационных свойств тромбоцитов, снижение активности гуморальных прессорных факторов. Исследование кислотно-щелочного состояния и газов крови одновременно с определением функции внешнего дыхания показало, что при снижении артериального давления под влиянием сероводородных ванн не происходит усугубления артериальной гипоксии, а наблюдается нормализация насыщения крови кислородом, улучшение функции внешнего дыхания. В результате проведенных исследований выявлены противопоказания к бальнеотерапии сероводородными ваннами

больных ГБ: кризовое течение заболевания, гиперсимпатикотония, экстрасистолическая аритмия, сердечная недостаточность 2 ФК.

В РКИ использование сероводородной бальнеотерапии по пролонгированной и поддерживающей методике у пациентов с ишемической болезнью сердца показало, [11] что добавление сероводородных ванн на фоне лечения больных со стенокардией напряжения при длительном применении нитросорбида уменьшает привыкание к нитратам и усиливает их терапевтический эффект.

Сероводородная бальнеотерапия способствует увеличению физической работоспособности, улучшает сократительную функцию миокарда, обладает гипотензивным эффектом за счет снижения повышенного общего периферического сопротивления, усиливают клеточный метаболизм и микроциркуляцию, гемореологию [4, 5, 6, 7, 9, 10, 15, 19, 23]

Механизм вазодилатации, возникающей под действием сероводорода, складывается из его влияния на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудистой стенки [65,66]. При воздействии на эндотелий сероводород может облегчать выделение вазорелаксирующих факторов, включая оксид азота. При прямом воздействии на гладкомышечные клетки сероводород стимулирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Открытие этих каналов ведет к гиперполяризации мембраны и закрытию кальциевых каналов, что уменьшает поступление кальция и расслабляет сосудистую ткань.

Ряд исследований показал кардиопротективное действие сероводорода в ходе ОИМ [29, 37, 47, 54].

Анализируя в целом результаты РКИ, можно сделать вывод об обоснованности и высоком уровне убедительности доказательства эффективности (IIA) применения сероводородной бальнеотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Клиническое улучшение (снижение боли и увеличение показателей качества жизни) и улучшение венозно-артериолярного рефлекса по

результатам допплеровской флоуметрии наблюдалось при добавлении сероводородных ванн к компрессионной терапии у пациентов с варикозной болезнью, эффект сохранялся в течении 6 месяцев [51].

Немногочисленный объем проведенных исследований позволяет рекомендовать эту методику у пациентов с невысоким уровнем убедительности доказательств (IIB).

Показано положительное влияние сероводородных ванн у женщин с трубным бесплодием, перенесших операцию на маточных трубах. По данным кимографической пертубации и радиоизотопного сканирования [1] установлен стимулирующий эффект сероводородной воды на функцию маточных труб, приводящий у 38,2% женщин с бесплодием к восстановлению детородной функции.

Немногочисленный объем проведенных исследований позволяет рекомендовать эту методику у пациентов с невысоким уровнем убедительности доказательств (IIB).

Большое количество работ посвящено применению сероводородной воды в ЛОР практике при ринитах и риносинуситах различной этиологии. Наряду с медикаментозным лечением, назальные орошения изотоническим солевым раствором рекомендованы как метод выбора при немедикаментозном лечении острых и хронических риносинуситов и после хирургии пазух [40]. Назальные орошения рекомендованы также при аллергических ринитах, острых инфекционных ринитах и ринитах у беременных. Ингаляционный метод также был изучен в ряде исследований. Обе методики за счет разрушения сероводородом дисульфидных связей мокроты, усиления дыхания и кровотока [30,34], снижения воспалительных медиаторов в назальном секрете [43] обладают противовоспалительным действием.

Проведенный метаанализ 4 РКИ (в общей сложности 205 пациентов) Keller [48] показал достоверное преимущество применения методов сероводородной бальнеотерапии при ринитах и риносинуситах по сравнению с изотоническим солевым раствором. При применении сероводородной воды

наблюдалось улучшение клинических проявления аллергического ринита, острого и хронического риносинусита, достоверное уменьшение времени мукоцилиарного клиренса через 2 недели лечения и сохранение эффекта через 90 дней ($p<0.001$), по сравнению с группой, получавшей орошения изотоническим солевым раствором [35, 56, 57, 59].

Под влиянием сероводородной воды достоверно улучшается назальное сопротивление через 30 ($p<0.01$) и 90 дней ($p<0.05$) по сравнению с исходными данными.

Действие сероводородной воды сопровождается уменьшением локального воспаления на слизистой носа (уменьшение гиперэозинофилии слизистой) [55, 59] и концентрации IgE в сыворотке крови [56, 57]. Антиоксидантные свойства сероводородной воды также способствуют ее противовоспалительному действию [30,31].

Многочисленными исследованиями показано, что сероводородная бальнеотерапия эффективна при лечении кожного псориаза вне фазы обострения. В сравнительном нерандомизированном исследовании продемонстрировано, что курс лечения сероводородными ваннами в средней концентрации 100 мг/л способствует улучшению клинической симптоматики псориаза после 7-8 процедуры в виде подавления кожной пролиферации, снижения интенсивности гиперемии, шелушения. После курса лечения отмечается уменьшение площади пораженной поверхности, улучшение биохимических показателей иммуновоспалительного процесса [16].

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Показания: болезни системы кровообращения - ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия I и II ФК, постинфарктный кардиосклероз (4-6 месяцев), атеросклеротический кардиосклероз), гипертоническая болезнь 1-2 ст, варикозная болезнь; заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, реактивные артриты,

остеоартроз и остеоартрит), болезни кожи, болезни женских половых органов, заболевания ЛОР-органов.

Противопоказания: общие к гидробальнеотерапии, болезни почек, гиперфункция щитовидной железы, бронхиальная астма, обструктивный бронхит (при наличии непереносимости запаха сероводорода), нарушения сердечного ритма, включая редкую экстрасистолию; относительное противопоказание – гиперсимпатикотония.

Безопасность. Осложнения в ходе сероводородной бальнеотерапии развиваются чаще, чем при других бальнеотерапевтических воздействиях, т.к. сероводородные ванны являются фактором, активно влияющим на различные функциональные системы организма. Чаще, например, развивается бальнеореакция, и она бывает более выраженной, особенно при исходной гиперсимпатикотонии или наличии активности воспалительного процесса. Возникшая или усилившаяся гиперсимпатикотония может стать причиной учащения или появления стенокардии, экстрасистолии, повышения артериального давления. Кроме того, имеют место случаи плохой переносимости сероводородных ванн из-за токсико-аллергического воздействия сероводорода.

МОНИТОРИНГ

Данные клинические рекомендации отражают результаты научных исследований в области применения некоторых методик сероводородной бальнеотерапии при заболеваниях костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем, в гинекологии, оториноларингологии, дерматологии по состоянию на начало 2015 года. В рекомендации не включены разделы по применению сероводородной бальнеотерапии в неврологии, урологии, ангиологии, эндокринологии. Количество РКИ в этих областях недостаточно для включения в данные рекомендации. Предполагаемая процедура обновления рекомендаций включает внесение дополнений за счет перечисленных

Sulfatonic®

специальностей, доработку в соответствии с вновь появляющимися доказательствами эффективного применения сероводородной бальнеотерапии, и переиздание не реже чем один раз в три года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные рекомендации основаны на данных научных исследований по изучению эффективности сероводородных ванн в лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями суставов, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, с некоторыми болезнями кожи, женских половых органов. Использование в практической деятельности унифицированных протоколов сульфидной бальнеотерапии, основанных на объективных данных РКИ, позволит повысить эффективность комплексного лечения, добиться длительной ремиссии при хронических заболеваниях и осуществить профилактику осложнений в течении ряда заболеваний. Настоящие рекомендации должны помочь современным специалистам в области реабилитации и курортологии в сложных вопросах выбора наиболее эффективной методики бальнеотерапии. Способность врача ориентироваться в многообразии традиционных и инновационных методов физиотерапии, использование принципов доказательной медицины при оценке эффективности применения различных физических факторов являются показателями его высокого профессионализма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

1. Алисултанова, Л.С. Физические факторы в восстановительном лечении больных, перенесших операцию на маточных трубах // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1994;1:17-19.
2. Андреев С.В., Зеленецкая В.С. О первичных механизмах действия сероводородных ванн. //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1990; 4: 6—8.

3. Бобровницкий И.П., Ходасевич Л.С., Ибадова Г.Д., Куртаев О.Ш. Механизм действия сероводородной бальнеотерапии в свете представлений о синдроме системного воспалительного ответа.// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2005; 3: 47—52.
4. Валикулова Ф.Ю. Динамика физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца в процессе сероводородной бальнеотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2001;3:42—43.
5. Валикулова Ф.Ю., Зуннунов С.З. Отдаленные результаты сероводородной терапии при ишемической болезни сердца //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2002;2:6—7.
6. Войткова К.Ф. Влияние крепкой сульфидной воды типа «Мацеста» различной концентрации на течение ИБС // Науч.-практ. конф. «Роль природных факторов в санаторно-курортном лечении»: Тез. докл. Казань, 1998. - С. 17-18.
7. Гончаренко А.И. Применение сероводородных ванн при экспериментальной ишемии миокарда // Науч.-практ. конф.: Тез. докл. Сочи, 1980. - С. 51-53.
8. Гусаров И.И., Олефиренко В.Т., Козяр А.А. Сравнение поступления сероводорода и гидросульфид иона через кожу в организм из сероводородных ванн (экспериментальное исследование). Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2002; 4: 50—2.
9. Зуннунов З.Р. Дифференцированный подход к сероводородной бальнеотерапии у больных ишемической болезнью сердца в условиях аридной зоны. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2001;2:16-18.
10. Зуннунов З.Р. Клиническая эффективность и переносимость сероводородной бальнеотерапии у больных гипертонической болезнью, живущих в условиях аридной зоны. Терапевтический архив. 2003; 8: 32—5.

11. Зуннунов З.Р. Потенцирование антиишемического и антиангинального действия нитратов сероводородной бальнеотерапией у больных со стенокардией напряжения Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2010; 1:11-14.
12. Каменская Н.С. Общие сульфидные ванны в лечении больных ИБС со стенокардией. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1979;1; 39-41
13. Каплун С.Я., Коптева Е.Г. Участие центральных нервных образований в формировании реакции организма на сероводородные ванны // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1974;3:230-233.
14. Куртаев О.Ш., Гречкина З.Ф., Ходасевич Л.С. Влияние сероводородной бальнеотерапии на микроциркуляцию при артериальной гипертензии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2004; 4: 4—7.
15. Львова Н.В., Сорокина Е.И., Бобкова А.С. Применение сероводородных ванн для лечения больных гипертонической болезнью. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1988;3:10-13.
16. Марьясис Е. Д. Курортное лечение кожных болезней. — М.: Медицина, 1981. — 200 с.
17. Олиференко В.Т. Водотеплолечение. – М.,1986.
18. Осадчий В.А. Сероводородные и озоновые ванны в санаторно-курортном лечении больных ишемической болезнью сердца. Автореферат дис. … канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2004,
19. Пратцель Х.Г. Фармакодинамика и токсикология серосодержащих лечебных сред, применяемых в бальнеотерапии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1991; 1: 6—9.
20. Физиотерапия и курортология. Под. ред В.М.Боголюбова, - Бином. – 2008. – Т.1. 408 С.

Sulfatonic®

21. Хархаров М.А., Тирулов М.Т., Эльдаров М.Ч. Состояние микроциркуляции у больных начальными стадиями гипертонической болезни при курортном лечении с включением сульфидной бальнеотерапии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1985; 4: 58—60.
22. Царфис П.Г., Эпштейн И.М., Артеменко И.С. Изменение дыхательной активности клеток кожи больных деформирующим артрозом под влиянием приема сероводородных ванн // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.1986;4:38—40.
23. Цвериашешы Г.К Результаты сульфидной бальнеотерапии больных атеросклерозом и гипертонической болезнью на курорте Сочи // Сульфидная бальнеотерапия в комплексном лечении хронических заболеваний. Сочи, 1987. - С. 82-84.
24. Цопыков А.С., Кузнецов В.М. Использование мацестинских орошении в комплексном лечении больных с послеожоговыми келоидными рубцами (информационно-методическое письмо). Сочи, 1986. - 13 С.
25. Ali MY, Ping CY, Mok Y-YP, Ling L, Whiteman M, Moore PK: Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo: A new role for endogenous hydrogen sulfide? Br J Pharmacol 2006; 149:625–34
26. Balogh Z, Ordögh J, Gász A, Német L, Bender T. Effectiveness of balneotherapy in chronic low back pain -- a randomized single-blind controlled follow-up study. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2005 Aug;12(4):196-201.
27. Beauchamp RO Jr, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Andjelkovich DA: A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. Crit Rev Toxicol 1984;13:25–97
28. Benedetti S, Canino C, Tonti G, Medda V, Calcaterra P, Nappi G, Salaffi F, Canestrari F. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. Clin Biochem 2010 43(12):973–978

29. Bian JS, Yong QC, Pan TT (2006) Role of Hydrogen Sulfide in the Cardioprotection Caused by Ischemic Preconditioning in the Rat Heart and Cardiac Myocytes. J Pharmacol Exp Ther 316:670–678.
30. Braga PC, Sambataro G, Dal Sasso M, Culici M, Alfieri M, Nappi G.Antioxidant effect of sulphurous thermal water on human neutrophil bursts: chemiluminescence evaluation. Respiration. 2008;75(2):193-201.
31. Braga PC, Ceci C, Marabini L, Nappi G.The antioxidant activity of sulphurous thermal water protects against oxidative DNA damage: a comet assay investigation. Drug Res (Stuttg). 2013;63(4):198-202.
32. Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L et al. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. Rheumatol Int 2001; 20: 105–8.
33. Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S. gj Spa therapy for ankylosing spondylltis at the Dead Sea. Isr Med Assoc J. 2005 Jul;7(7):443-6.
34. Costantino M, Lampa E, Nappi G. Effectiveness of sulphur spa therapy with politzer in the treatment of rhinogenic deafness. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006 Feb;26(1):7-13.
35. De Luca S, D. Antonaci, G. Nappi. Efficacy of inhalatory Spa therapy for upper respiratory tract pathologies with sulphurous water of Tabiano Spa in Hospital far from Spa Centre. Medicina Clinica e Termale, vol. 19, no. 62-63, pp. 107–115, 2006.
36. Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W (2002) Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. Forsch Komplementmed Klass Natheilkd 2002 9(4): 216–220
37. Elrod JW, Calvert JW, Morrison J et al. (2007) Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function Proc Natl Acad Sci USA 104:15560–15565.
38. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009 Jul;63(7):1068-84.

39. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. Gastroenterology. 2006;131:259-271.
40. Fokkens W. J., Lund V., Mullol J.et al.,EPOS, 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists Rhinology, vol. 50, no. 1,pp. 1–12, 2012.
41. Fox B, Schantz JT, Haigh R, Wood ME, Moore PK, Viner N, Spencer JP, Winyard PG. Inducible hydrogen sulfide synthesis in chondrocytes and mesenchymal progenitor cells: is H2S a novel cytoprotective mediator in the inflamed joint? J Cell Mol Med. 2012 Apr;16(4):896-910.
42. Geng B, Yang J, Qi Y, Zhao J, Pang Y, Du J, and Tang C (2004b) H2S generated by heart in rat and its effects on cardiac function. Biochem Biophys Res Commun 313: 362-368
43. Georgitis JW.Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. Chest. 1994;106(5):1487-92.
44. Ha C, Tian S, Sun K, Wang D, Lv J, Wang Y. Hydrogen sulfide attenuates IL-1β-induced inflammatory signaling and dysfunction of osteoarthritic chondrocytes. Int J Mol Med. 2015; 35(6):1657-66.
45. Harzy T, Ghani N, Akasbi N, Bono W, Nejjari C. Short- and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Rheumatol. 2009;28(5):501-7.
46. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. Biochem Biophys Res Commun 1997;237:527–31.
47. Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF (2006) Exogenous hydrogen sulfide (H2S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury--Evidence for a role of K ATP channels. Basic Res Cardiol 101(1):53–60.
48. Keller S, König V, Mösges R. Thermal water applications in the treatment of upper respiratory tract diseases: a systematic review and meta-analysis. J Allergy (Cairo). 2014;2014:943824.

49. Kovacs C, Pecze M, Tihanyi A, Kovacs L, Balogh S, and Bender T. The effect of sulphurous water in patients with osteoarthritis of hand. Double-blind, randomized, controlled follow-up study. Clin Rheumatol, Oct 2012; 31(10): 1437-42.
50. Leibetseder V, Strauss-Blasche G, Holzer F, MarktlW, Ekmekcioglu C. Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. Clin Chim Acta 2004 343:105–111
51. Mancini S Jr, Piccinetti A, Nappi G, Mancini S, Caniato A, Coccheri S. Clinical, functional and quality of life changes after balneokinesis with sulphurous water in patients with varicose veins. Vasa. 2003;32(1):26-30.
52. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363-88.
53. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A et al. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol 2001; 20: 15–9.
54. Pan TT, Feng ZN, Lee SW, (2006) Endogenous hydrogen sulfide contributes to the cardioprotection by metabolic inhibition preconditioning in the rat ventricular myocytes. J Mol Cell Cardiol 40(1):119–130
55. Passali D, De Corso E, Platzgummer S, Streitberger C, Lo Cunsolo S, Nappi G, Passali GC, Bellussi L. Spa therapy of upper respiratory tract inflammations. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(2):565-70
56. Salami A, Dellepiane M, Crippa B, Mora F, Guastini L, Jankowska B, Mora R. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(11):1717-22
57. Salami A, Dellepiane M, Strinati F, Guastini L, Mora R. Sulphurous thermal water inhalations in the treatment of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2010 Mar;48(1):71-6.

58. Sherman G, Zeller L, Avriel A, Friger M, Harari M, Sukenik S.Intermittent balneotherapy at the Dead Sea area for patients with knee osteoarthritis. Isr Med Assoc J. 2009 Feb;11(2):88-93.
59. Staffieri A, Abramo A. Sulphurous-arsenical-ferruginous (thermal) water inhalations reduce nasal respiratory resistance and improve mucociliary clearance in patients with chronic sinonasal disease: preliminary outcomes. Acta Otolaryngol. 2007;127(6):613-7.
60. Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M. Balneotherapy at the Dead Sea area for knee osteoarthritis. Isr Med Assoc J. 1999 Oct;1(2):83-5.
61. Sukenik S, Neumann L, Flusser D, Kleiner-Baumgarten A, Buskila D. Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the Dead Sea. Isr J Med Sci. 1995 Apr;31(4):210-4
62. Szabo´ C: Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2007; 6:917–35
63. WarenyciaMW, Goodwin LR, Benishin CG, Acute hydrogen sulfide poisoning. Demonstration of selective uptake of sulfide by the brainstem by measurement of brain sulfide levels. Biochem Pharmacol 1989;38:973–81.
64. Whiteman M, Haigh R, Tarr JM, et al. Detection of hydrogen sulfide in plasmaand knee-joint synovial fluid from rheumatoid arthritis patients: relation to clinical and laboratory measures of inflammation. Ann N Y Acad Sci. 2010;1203: 146–50.
65. Zhao W, Wang R. H(2)S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;283(2):H474-80.
66. Zhao W, Zhang J, Lu Y, and Wang R. The vasorelaxant effect of H2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. EMBO J 2001;20:6008–6016.