

*На правах рукописи*

ЦЕПИЛОВ Сергей Владимирович

**ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ  
С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В ПРОЦЕССЕ  
БАЛЬНЕОГРЯЗЕЛЕНИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Заведующая кафедрой неврологии им. В.П. Первушина  
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера  
Минздрава России, д.м.н., профессор

**Каракулова Юлия Владимировна**

Профессор кафедры факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ФДПО  
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера  
Минздрава России, д.м.н., профессор

**Владимирский Евгений Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

Заведующий отделением реабилитации пациентов  
с поражением ЦНС Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская  
больница №38 им. Н.А. Семашко», д.м.н., профессор

**Ковальчук Виталий Владимирович**

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО  
«Уральский государственный медицинский  
университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

**Нестерова Марина Валентиновна**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «07» декабря 2018 года в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru), с авторефератом на сайтах [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Мудрова Ольга Александровна**

## Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением хронической недостаточности мозгового кровообращения, при прогрессировании до стадии деменции выступают основным дезадаптирующим и /или инвалидизирующим фактором, тяжелым бременем, как в личном, так и в социальном плане (Левин О.С., 2006; Густов А.В., 2010, Герасимова М.М., 2014, Парфенов В.А., 2017, Petersen R. et al, 2017). Ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых когнитивных нарушений приобретают все большее значение, поскольку своевременная коррекция факторов сосудистого риска, проведение адекватных лечебных мероприятий способно привести к существенному снижению частоты церебральных осложнений в виде инсульта и деменции (Яхно Н.Н., 2011; Гусев Е.И., Чуканова А.С., 2015; Reinman EM., Langbaum JBS, Tariot PN., 2010).

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 (Гомазков О.А. 2006, Болдырев А.А. 2010). 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 (Гусев Е.И., Чуканова А.С., 2015).

Лечение ХИМ должно включать меры по улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, уменьшению аффективных расстройств и предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга (Трусова Н.А., Левина Н.О., Левин О.С., 2016).

Достаточно перспективным в этом аспекте является использование преформированных физических и природных факторов, обладающих способностью влиять непосредственно на общие интегративно-регуляторные системы организма и на патологический субстрат (Айвазов В.Н., 2006, Ефименко Н.В., 2002, Разумов А.Н., 2004, Черевашенко Л.А., Черевашенко И.А, Куликов Н.Н. и др., 2012).

**Степень разработанности темы.** Несмотря на то, что мозговой нейротрофический фактор (brain derivate neurotrophic factor, BDNF), главным образом, присутствует в нервной системе, он также присутствует в сыворотке крови (Noble E. E. et al. 2011; Donovan M. J., Lin M. I., Wiegand P., et al. 2000; Cassiman D., Denef C., Desmet V. J., Roskams T. 2001; Karege F. et al. 2005). Белоусова Н.П. и соавторы выявили, что средний уровень содержания BDNF и показатели когнитивных функций в сыворотке крови у пациентов старшего возраста ниже, чем у молодых (Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г. и соавт., 2017). O'Bryant SE. et

al. показали повышение уровня сывороточного BDNF на ранних стадиях болезни Альцгеймера, что, на их взгляд, может отражать компенсационный механизм восстановления ранней нейродегенерации. При прогрессировании болезни BDNF уменьшается, что авторы связали с отсутствием трофической поддержки и увеличением накопления бета-амилоида при дегенерации (O'Bryant SE, Hobson VL, Hall JR et al., 2011). Эта гипотеза согласуется с исследованиями *in vitro*, в которых BDNF защищает культуры нейронов от цитотоксических эффектов бета-амилоида (Aliaga E., Silhol M. Bonneau N.Maurice et al.2010), тогда как сублетальные дозы бета-амилоида снижают экспрессию BDNF в кортикальных нейронах (Poon WW., Blurton-Jones M.,Tu CH.,et al. 2011), но усиливают продукцию BDNF в астроцитах (Kimura N.,Takahashi M.,Tashiro T., et al.).

Цилиарный нейротрофический фактор (Ciliary neurotrophic factor, CNTF) продемонстрировал мощную нейротрофическую активность *in vitro* и на животных моделях с нейродегенеративными заболеваниями (Bloch J. et al, 2004). Высказано предположение, что CNTF в норме присутствует внутри клетки и высвобождается из клеток при патологических состояниях, характеризуя нарушения клеточных мембран и степень апоптоза нейроцитов (Adler R., 1993, Sleeman M.W. et al, 2000).

Одна из приоритетных подпрограмм в государственной программе развития здравоохранения до 2020 года посвящена развитию санаторно-курортного дела и реабилитации. Бальнеотерапия, как неотъемлемая часть санаторно-курортного лечения, рассматривается на современном этапе как патогенетический метод профилактики и медицинской реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями (Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. 2011).

В настоящий момент накоплены данные, свидетельствующие о патогенетическом участии нейротрофических факторов в развитии депрессии и когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, менее представлены работы, изучающие нейротрофины при хронической сосудистой патологии головного мозга, что пробудило наш интерес к исследованию. Исследования нейротрофических факторов при воздействии бальнеотерапии в отечественной и зарубежной литературе нами не найдено, что послужило выбором цели и задач данного исследования.

**Цель исследования:** Изучить клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус и количественное содержание нейротрофических факторов BDNF, CNTF в сыворотке крови у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями до и после различных видов бальнеогрязетерапии в условиях курорта «Ключи».

### **Задачи исследования:**

1. Изучить степень когнитивных, эмоциональных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга, проходящих санаторно-курортное лечение в зависимости от пола, возраста, факторов сосудистого риска.
2. Определить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в зависимости от факторов сосудистого риска до и после курса санаторно-курортного лечения.
3. Провести корреляционный анализ влияния факторов сосудистого риска и степени когнитивных нарушений у пациентов с хроническим течением цереброваскулярного заболевания на уровень изучаемых нейротрофических факторов.
4. Исследовать показатели когнитивного, эмоционального статусов и количественное содержание нейротрофических факторов после стандартного курса санаторно-курортного лечения с применением сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в комбинации с грязелечением, а также у пациентов с хронической ишемией мозга, находящихся на курорте без лечения для оценки влияния общеклиматических факторов.
5. Оценить эффективность и провести сравнительный анализ влияния бальнеогрязелечения курорта «Ключи» на когнитивные функции и уровень нейротрофинов периферической крови пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

**Научная новизна и теоретическая значимость.** Впервые получены данные о содержании нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза до и после курса санаторно-курортного лечения. В частности, показано, что уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) существенно ниже у мужчин с когнитивными нарушениями при хронической ишемии мозга, а также в группе пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) без признаков артериальной гипертензии. Обнаружена положительная корреляционная связь BDNF с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), что свидетельствует об антиатеросклеротическом направлении действия BDNF. В то же время наличие цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови имеет отрицательный вектор у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Впервые выявлено, что уровень CNTF у данной категории пациентов значимо возрастает с возрастом, у пациентов с ожирением, положительно коррелирует с систолическим и диастолическим ночным индексом гипертензии, дневным и суточным пульсовым артериальным давлением, с процентом стеноза ВСА.

Впервые показано на примере когорты пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами, что после санаторно-курортного лечения природными факторами курорта «Ключи» у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в сочетании с пелоидотерапией, 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 MoCA и снижением уровня ситуативной тревожности. Впервые продемонстрировано, что 14-дневный курс санаторно-курортного лечения с применением хлоридно-натриевых бромных ванн и пелоидотерапией достоверно снижает уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови.

### **Практическая значимость работы**

Обоснована необходимость проведения тестирования когнитивных функций с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинических, биохимических анализов крови, исследования липидного спектра, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и суточного мониторинга артериального давления пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, пребывающих на санаторно-курортные виды лечения с целью выявления сосудистых заболеваний головного мозга и профилактики сосудистой деменции.

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. Получен патент на изобретение №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.

Обоснована целесообразность включения в лечение и реабилитацию пациентов с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры.

Методика реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга с использованием курсов санаторно-

курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры применяется в работе ЗАО «Курорт «Ключи», в практической деятельности курорта «Усть-Качка».

Метод оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений с помощью нейропсихологических тестов и количественного уровня нейротрофических факторов при хронической ишемии мозга внедрен в практическую деятельность ГБУЗ ПК «МСЧ №11».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах неврологии имени В.П. Первушина и факультетской терапии с курсом физиотерапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский медицинский университет», а также в лекционном курсе и практических занятиях с курсантами факультета усовершенствования врачей кафедры неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета.

**Методология и методы исследования.** Проведенное исследование выполнено на основании комплексного подхода с использованием методов: клинического, инструментального, аналитического, статистического.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с факторами сосудистого риска (артериальная гипертензия, атеросклероз), обследованные до санаторно-курортного лечения, имеют эмоциональные и когнитивные нарушения (регуляторные и нейродинамические) различной степени выраженности, характерные для сосудистого поражения головного мозга. При сочетании факторов риска артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий когнитивный дефицит и уровень депрессии возрастает.

2. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) достоверно снижается у мужчин и у пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий и положительно коррелирует с липопротеидами высокой плотности. Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови напротив повышается у пациентов старше 70 лет и при ожирении, ассоциируется с продолжительностью заболевания, возрастом, ночным индексом гипертензии, пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии.

3. Проведение стандартного 14 – дневного курса санаторно – курортного лечения в группах пациентов принимавших бальнеогрязетерапию как с использованием сероводородных, так и хлоридно – натриевых бромных ванн приводит к уменьшению

субъективных жалоб, уровня ситуативной тревожности, улучшению когнитивных функций и повышению уровня BDNF в периферической крови. Уровень цилиарного нейротрофического фактора статистически снизился у больных, принимавших хлоридно – натриевые бромные ванны. У пациентов, которые не принимали лечение курортными факторами, изменение параметров эмоционального когнитивного статусов и уровня нейротрофических факторов не выявлено.

**Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации.** Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения диссертационной работы: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, ведение первичной документации, анализ клинических и лабораторных данных, статистическая обработка полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикации. Представлены новые подходы к реабилитации и санаторно-курортному лечению пациентов с когнитивными нарушениями при цереброваскулярных заболеваниях.

Лабораторные исследования осуществлялись методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» врачом, д.м.н. Сосниным Дмитрием Юрьевичем, а также на базе лаборатории курорта «Ключи» врачом Талейко Натальей Дмитриевной, которым мы приносим искреннюю благодарность.

**Степень достоверности.** О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объем выборки (73 пациента), адекватные методы статистической обработки результатов исследования, использование пакета интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc, USA).

**Апробация работы.** Основные положения работы представлены на межрегиональных научно-практических конференциях «Неврологические чтения в Перми», посвященной 95-летию кафедры неврологии ПГМУ (Пермь 2017), «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященная 100-летию медицинского образования на Урале (Пермь 2016), научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь 2016, 2017, 2018).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получен патент на изобретение Российской Федерации: №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.



**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11 Нервные болезни, в области исследований п. 3 «Сосудистые заболевания нервной системы», п. 20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 104 отечественных и 81 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 82 рисунками.

**Связь исследования с планом НИР.** Исследование выполнялось в рамках комплексной темы «Изучение патогенетически обоснованных механизмов инновационных подходов к лечению и реабилитации в неврологии» (№ госрегистрации - 0120.0800816). Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол диссертационного исследования был одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол №8 от 2018 г.).

### **Основное содержание диссертационного исследования**

Набор пациентов в исследование осуществлялся с 2014 по 2017 годы из лиц, находившихся на санаторно-курортном лечении на курорте «Ключи», расположенном в Суксунском районе Пермского края. Использовались следующие критерии включения: наличие факторов риска развития сосудистых церебральных нарушений (артериальная гипертензия 1-2 степени и/или атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА)), субъективные признаки когнитивных нарушений в виде жалоб на снижение памяти, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Все пациенты имели подтвержденные факторы сосудистого риска. 52 пациента (71 %) поступили на санаторно – курортное лечение с данными нейровизуализации (КТ, МРТ), на которых выявлены: расширения желудочков головного мозга, зоны лейкоареоза, очаги глиоза сосудистого генеза. На основании медицинской документации и дополнительных методов исследования всем пациентам был установлен диагноз хронической ишемии мозга.

Критериями исключения являлись: соматические заболевания в стадии декомпенсации, мозговые инсульты в анамнезе, злокачественные новообразования (в том числе и в анамнезе), аутоиммунные заболевания, эндокринные заболевания, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, мерцательная аритмия, инфекционная патология в острой

фазе заболевания. На основании медицинской документации и дополнительных методов исследования всем пациентам был установлен диагноз хронической ишемии мозга.

Обследовано 73 пациента в возрасте от 46 до 84 лет, среди которых было 60 женщин (82,2%) и 13 мужчин (17,8%). Средний возраст пациентов составил 63,0 [56,0-69,0] года. Среди обследованных преобладали лица пенсионного возраста (57 человек, 78,1%). Средняя продолжительность заболевания с наличием субъективных симптомов когнитивной дисфункции по анамнезу заболевания составила 5 [3-6] лет.

По факторам сосудистого риска 46 пациентов (63,0%) имели гипертоническую болезнь в сочетании с атеросклеротическим поражением БЦА (1 группа), 14 человек (19,2%) - признаки атеросклероза БЦА без гипертонической болезни (2 группа), 13 человек (17,8%) имели изолированную гипертоническую болезнь без признаков атеросклероза (3 группа). По индексу массы тела (ИМТ) в выборке преобладали пациенты с избыточной массой тела (28 человек, 38,4%) и с ожирением различной степени (26 исследованных (35,4%). Коэффициент атерогенности был повышен у 24 пациентов (32,9%). Все пациенты группы наблюдения получали базисную терапию, компенсирующую факторы риска, в частности все принимали антиагрегантную терапию и большинство обследованных (58 больных) - ангиогипертензивные препараты, что позволило нам провести бальнеогрязелечение.

В качестве контрольной группы служили 20 относительно здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту основной, не имеющие цереброваскулярной патологии на момент исследования и жалоб на снижение памяти.

**Методы исследования.** Комплекс обследования больных состоял из общесоматического, клиничко-неврологического, нейропсихологического и лабораторно-инструментального методов. Пациентам проведено неврологическое обследование с применением шкалы оценки неврологического статуса National Institutes of Health National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS), шкалы повседневной активности Бартел, психометрическое тестирование с изучением шкалы депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D), теста реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, краткой шкалы изучения когнитивного статуса (Mini Mental State Examination), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи лобных функций. Исследование вегетативной нервной системы осуществлялось с помощью тестирования пациентов по шкале А.М. Вейна и определения вегетативного индекса Кердо (ВИК). Артериальная гипертензия была верифицирована в ходе планового суточного мониторирования артериального давления с помощью носимого кардиорегистратора «Кардиотехника-4-АД-3»(М) (производитель ЗАО «Инкарт» РФ). Для верификации атеросклероза БЦА всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование с помощью УЗ-сканера «Logiq 7» линейными датчиками 7,5 и 2,5 МГц (производитель

General Electric Healthcare, Китай по лицензии США). Из методов лабораторной диагностики использовались биохимический анализ крови (глюкоза крови, общий билирубин, свободный и связанный билирубин, АЛТ, АСТ, амилаза, мочевины, СРБ, РФ, мочевиная 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 ИФА с помощью наборов SEA 011Hu ELISA.

Исследование было открытым, рандомизированным, наблюдательным, одноцентровым, проспективным, выборочным, контролируемым. Дизайн исследования включал проведение клиническо-неврологического исследования, психометрического тестирования и определение нейротрофинов у пациентов с ХИМ в 2 этапа: при поступлении на лечение в 1-2 день и после курса бальнеогрязетерапии на 13-14 день.



Рис. 1. Дизайн исследования.

**Методы лечения.** Все пациенты получали стандартный курс грязелечения иловыми сульфидными грязями на воротниковую зону и верхние конечности с минерализацией грязевого раствора 1,5-2,5 г/л, температурой 38-40 °С и продолжительностью 10–15 минут №7 через день, чередуя с ваннами, массаж №10, ЛФК по методике для пациентов с заболеваниями сердечно – сосудистой системы №10. Рандомизация пациентов в группы по бальнеотерапии проводилась случайным методом. Первая группа (30 человек) сочетали стандартный курс лечения с общими сероводородными ванн в концентрации 60–120 мг/л, минерализацией 3,2-3,7 г/л, температурой 36-38 °С, продолжительностью 8–10 минут, через день №7. Вторая группа (32 человека) получали курс бальнеотерапии с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн (ХНБ)  $t = 36-38^{\circ}\text{C}$  и концентрацией от 6 до 12 г/л, продолжительностью 8–10 минут, через день №7. В третью группу вошли 11 пациентов с ХИМ, которые находились на курорте без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов.

Сформированные группы являлись исходно сопоставимыми по всем клинико-неврологическим признакам, способным повлиять на эффективность лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0» (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 исследования и их обсуждение**

### **Неврологический статус и индекс повседневной активности больных**

При первичном осмотре все пациенты (73 человека) отмечали снижение памяти (100%), 38 пациентов (52,0%) жаловались на головные боли, 54 человека (72,6%) на снижение настроения, 15 (20,5%) - на шум в голове, 27 (37,0%) - на нарушение координации движений, 15 (20,5%) - на нарушение сна. В неврологическом статусе выявлены: симптомы орального автоматизма у 53 человек (73%), нарушение процессов конвергенции у 9 человек (12%), пирамидная недостаточность лёгкой степени в 43 случаев (59%), амиостатический синдром у 13 человек (18%), нарушение координации движений у 23 обследованных (31%).

По данным NIH – NINDS определено, что пациенты с ХИМ имеют более выраженный неврологический дефицит 2,5 [2,0-3,0] в отличие от здоровых, при этом у пациентов, имеющих среди факторов сосудистого риска изолированную АГ и АГ в сочетании с атеросклерозом уровень неврологического дефицита выше, чем у пациентов, не имеющих признаков АГ. В связи с этим можно предположить, что АГ у пациентов с ХИМ как фактор риска более влияет на уровень неврологического дефицита. Уровень повседневной активности по шкале Бартел у пациентов с ХИМ 95,0 [95,0-100,0] ниже по сравнению с группой контроля. Ранжирование результатов по полу, возрасту, ИМТ, ФР статистических различий не выявило.

#### **Эмоциональный статус больных с когнитивными нарушениями до лечения**

Шкала депрессии CES–D у пациентов с ХИМ до лечения определила наличие лёгкой депрессии у 32 пациентов (45,1%), депрессии средней степени тяжести у 3 пациентов (4,2%), тяжёлой депрессии у 5 пациентов (7,1%), депрессии не выявлено у 31 пациента (43,6%). Среднее значение по шкале CES – D было 18,0[14,0-22,0] баллов, что соответствовало лёгкой степени депрессии и не имело достоверно значимых отличий от группы контроля (14,0[9,0-21,0],  $p=0,1$ ). При этом уровень депрессии у пациентов, имеющих артериальную гипертензию и сочетание атеросклероза БЦА с артериальной гипертензией статистически выше, чем у пациентов с атеросклерозом.

Средний балл реактивной тревожности составил 45,0[36,0-53,0], что статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц (34,0 [30,0-39,0],  $P_{m-w}=0,000$ ). При ранжировании показателя высокая степень реактивной тревожности наблюдалась у 33 пациентов (45,2%), умеренная степень - у 31 пациента (42,4%), низкая степень - у 7 (9,5%). Среднее значение показателей личностной тревожности (46,0 [40,0-52,0] баллов) выявило статистически значимые различия по отношению к группе здоровых лиц (42,0 [36,0-45,0],  $P_{m-w}=0,007$ ), при этом, высокая степень личностной тревожности наблюдалась у 39 пациентов (53,4%), умеренная степень - у 29 пациентов (39,7%), лёгкая степень - у 3 пациентов (4,1%). Анализ показателей эмоционального статуса в зависимости от пола выявил, что пациенты женского пола имели более высокую ситуативную тревожность (46,5[38,0-54,0],  $P_{m-w}=0,005$ ), чем пациенты мужского пола (36,0[29,0-41,0]). Анализ показателей по факторам риска, возрасту и ИМТ пациентов не показал статистически значимых различий.

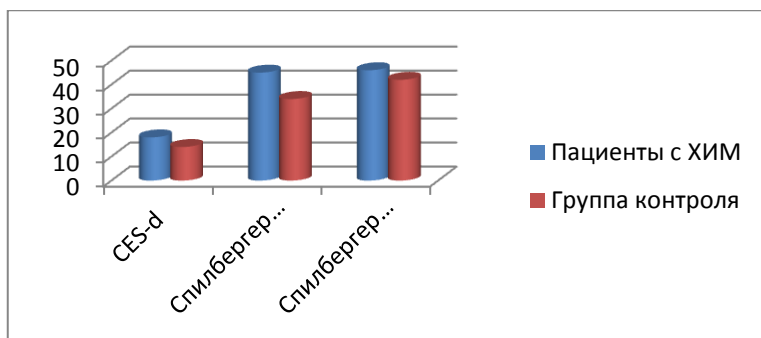


Рис. 2. Эмоциональный статус у пациентов с ХИМ и группы контроля (\* - достоверность результатов  $p$  M-W <0,05)

### Когнитивные функции больных с сосудистыми факторами риска

При изучении когнитивных функций у пациентов с ХИМ 1-2 ст. определены статистически значимые различия по данным всех использованных в работе шкал. Шкала MMSE продемонстрировала различия (26,0 [24,0-27,0],  $p < 0,001$ ) по отношению к здоровым (29,0 [28,0-29,0]), в структуре ее когнитивного домена преобладали нарушения аллопсихической ориентации, внимания и счёта, памяти и перцептивно – гностической сферы (табл.1). При ранжировании результатов MMSE у больных с ХИМ преобладали предметные умеренные когнитивные нарушения (59 пациентов, 80,8%), однако выявлена и деменция лёгкой степени (12 пациентов, 16,4%) и умеренной степени наблюдалась (2 пациента, 2,7%).

Средний балл по шкале MoCA у группы обследованных пациентов был существенно ниже группы контроля (28,0 [27,0-29,0],  $p$  M-W <0,001) и составил 22,0 [20,0-23,0] балла. В структуре шкалы MoCa отличались от здоровых лиц разделы, характеризующие внимание и счет, оптико-пространственную деятельность, называние предметов, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение слов (память), аллопсихическую ориентацию.

Таблица .1 Когнитивные функции у пациентов с ХИМ и группы контроля

Шкала, когнитивный домен		Пациенты с ХИМ I-II ст. до лечения (n=73)	Группа контроля (n=20)	$p$ M-W
M	Аллопсихическая ориентация	10 [9,0-10,0]	10 [10,0-10,0]	$p$ M-W=0,01*
M	Восприятие	3,0 [3,0-3,0]	3,0 [3,0-3,0]	$p$ M-W>0,05
S	Внимание и счёт	3,0 [3,0-4,0]	4,0 [4,0-5,0]	$p$ M-W=0,00*
E	Память	2,0 [1,0-2,0]	3,0 [3,0-3,0]	$p$ M-W=0,00*
	Перцептивно – гностическая сфера	8,0 [7,0-8,0]	9,0 [9,0-9,0]	$p$ M-W=0,00*

	Общий балл	26,0[24,0-27,0]	29[28-29]	p M-W=0,00*
M O C A	Оптико – пространственная деятельность	3,0[3,0-4,0]	5,0[5,0-5,0]	p M-W=0,00*
	Называние	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,03*
	Внимание и счёт	3,0[3,0-4,0]	5,0[4,0-6,0]	p M-W=0,00*
	Речь	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	p M-W>0,05
	Скорость слов за 1 минуту	1,0[0-1,0]	1,0[0-1,0]	p M-W>0,05
	Абстрактное мышление	2,0[1,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	p M-W=0,01*
	Отсроченное воспроизведение (память)	3,0[2,0-3,0]	5,0[4,0-5,0]	p M-W=0,00*
	Аллопсихическая ориентация	6,0[5,0-6,0]	6,0[6,0-6,0]	p M-W=0,02*
	Общий балл	23,0 [22,0-24,0]	29[28-30]	p M-W=0,00*
F A B	Обобщение	2,0[2,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,00*
	Беглость речи	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	p M-W=0,01*
	Динамический праксис	2,0[2,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,00*
	Простая реакция выбора	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W>0,05
	Усложненная реакция выбора	2,0[2,0-3,0]	3,0[2,0-3,0]	p M-W=0,02*
	Хватательные феномены	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W>0,05
	Общий балл	15,0[14,0-15,0]	17,0[16,0-18,0]	p M-W=0,00*

По данным батареи лобной дисфункции выявлено снижение среднего показателя до 15,0[14,0-15,0] баллов по отношению к группе здоровых лиц (17,0[16,0-18,0], p M-W <0,001). При этом статистические отличия были выявлены при выполнении следующих заданий: обобщение, беглость речи, динамический праксис, усложненная реакция выбора (табл.1). Признаки лобной деменции, согласно результатам, наблюдались у 4 пациентов (5,5%), умеренная лобная дисфункция - у 55 пациентов (75,3%), у 14 пациентов (19,2%) определено соответствие нормальной лобной функции.

При анализе результатов в зависимости от пола, возраста, факторов сосудистого риска и ИМТ статистически значимой зависимости не выявлено.

Ранжирование данных MMSE (24,0[23,0-26,0] балла) и MoCA теста (22,0[20,0-23,0], pM-W=0,02) по возрастным группам выявило статистически более выраженный когнитивный дефицит у пациентов в возрастной группе старше 70 лет. Ранжирование FAB по возрастным группам статистически значимой разницы не выявило.

При ранжировании данных шкал по факторам сосудистого риска выявлены достоверно значимые данные по MoCa тесту, при этом пациенты, имеющие сочетание

АГ с атеросклерозом (23,0[20,5-24,0]), имеют статистически ниже ( $p$  M-W =0,004) показатели когнитивных функций, чем пациенты, имеющие атеросклероз без признаков артериальной гипертензии (24,0[23,0-25,0]).

Отсюда можно сделать выводы, что когнитивные расстройства у обследованных пациентов усугублялись с возрастом и были более выражены у пациентов, имеющих сочетание атеросклероза с АГ.

### Количественные содержание нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора в периферической крови у пациентов с ХИМ (3,45[2,30-4,75] нг/мл) не выявило статистических различий с группой контроля (1,88[1,50-3,87] нг/мл). При этом уровень BDNF у мужчин (2,00[0,91-3,25] нг/мл) был статистически значимо ниже, чем у женщин (3,66[2,40-5,20] нг/мл,  $p$  M-W=0,003) (рис.3). У пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза БЦА без признаков артериальной гипертензии, количественное содержание BDNF в периферической крови достоверно ниже (3 группа по ФР, BDNF=2,33[1,44-3,62] нг/мл). При исследовании корреляций выявлена положительная взаимосвязь BDNF с данными MoCA ( $R=0,69$   $p=0,02$ ), ЛПВП ( $R=0,36$   $p=0,007$ , рис. 4).

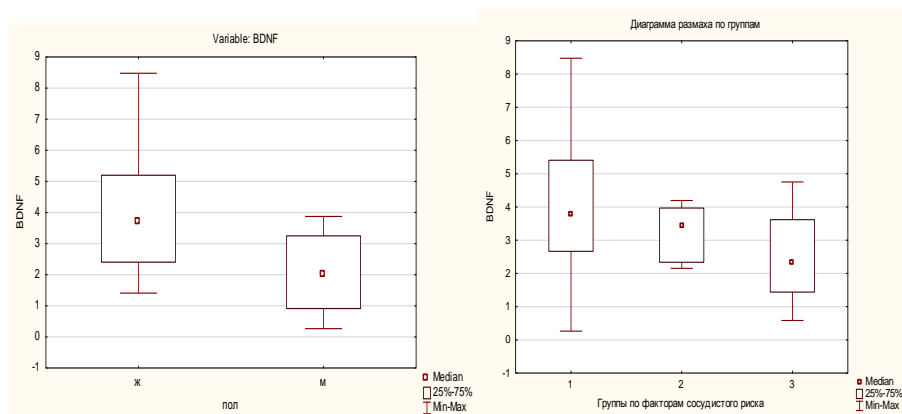


Рис.3. Показатели BDNF у пациентов с ХИМ в зависимости от пола и факторов сосудистого риска.



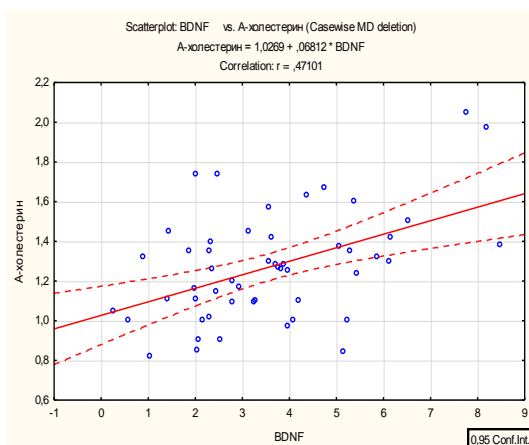


Рис. 4. Корреляция BDNF с липопротеидами высокой плотности.

Содержание CNTF у пациентов с ХИМ (468,3 [369,3-585,6] пг/мл) было статистически выше, чем у группы здоровых лиц (277,3 [231,2-301,2] пг/мл,  $p$  M-W=0,03) (рис.5). Выявлено, что уровень CNTF значимо выше в возрастной группе старше 70 лет CNTF= 684,6 [569,8-963,1] пг/мл, чем в группе пациентов от 40-59 лет CNTF= 431,6 [330,2-534,4] пг/мл  $p$  M-W =0,002 и группе пациентов от 60 до 69 лет CNTF= 457,0 [359,7-548,8] пг/мл  $p$  M-W =0,004.

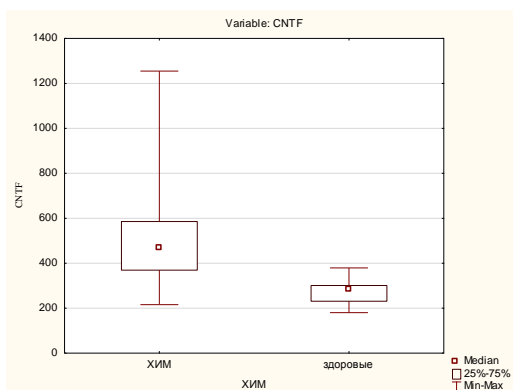


Рис.5. Показатели CNTF у пациентов с ХИМ в сравнении с группой контроля.

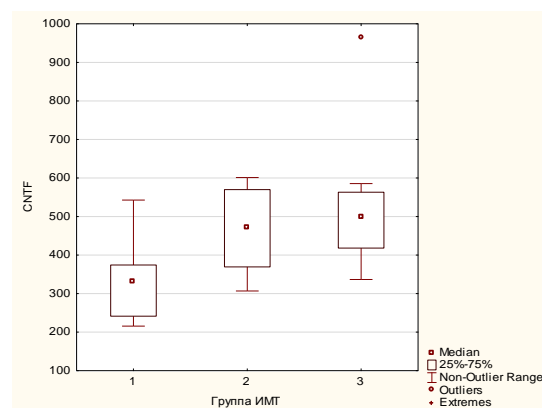


Рис.6. Показатели CNTF у пациентов с ХИМ в зависимости от ИМТ.

При сравнении содержания CNTF в сыворотке крови у пациентов с различным ИМТ выявлено, что количественное содержание CNTF статистически выше у пациентов с ожирением (3 группа по ИМТ) 529,5[438,8-585,6] пг/мл, нежели у пациентов с нормальным весом 330,2 [241,5-374,2] пг/мл ( $p$  M-W =0,04) (рис.6).

При анализе корреляций определено, что CNTF имел положительную корреляцию с возрастом пациентов ( $R=0,45$ ,  $p=0,0003$ ), с ночным систолическим ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ) и диастолическим ( $R=0,45$ ,  $p=0,02$ ) индексом гипертензии, с дневным пульсовым АД ( $R=0,35$ ,  $p=0,04$ ) и суточным пульсовым АД ( $R=0,38$ ,  $p=0,02$ ), с процентом стеноза ВСА как слева ( $R=0,38$ ,  $p=0,01$ ), так и справа ( $R=0,395$   $p=0,01$ ). Отрицательная

корреляционная связь CNTF обнаружена с диастолической скоростью ОСА слева ( $R=-0,392$   $p=0,03$ ) и справа ( $R=-0,353$   $p=0,04$ ) (рис.7).

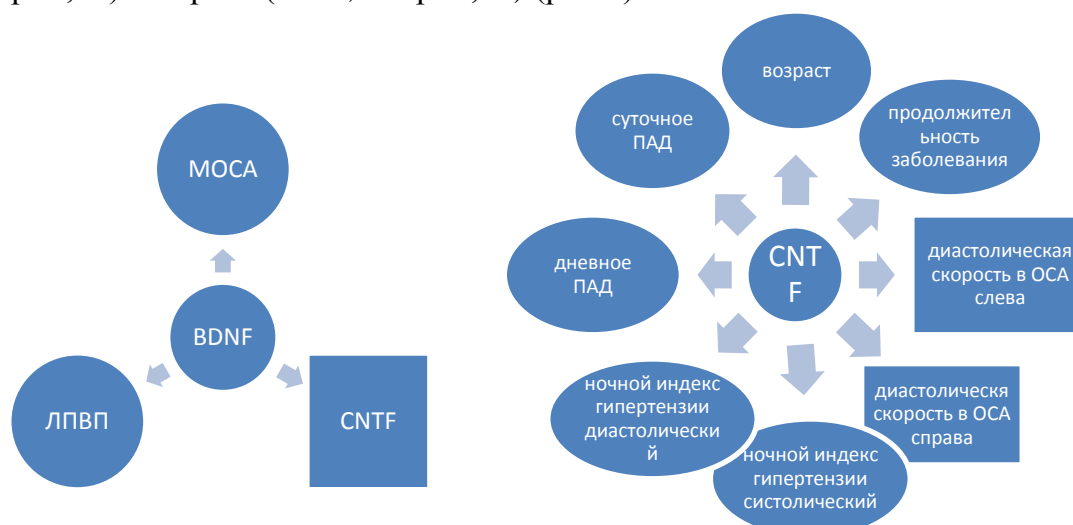


Рис. 7. Корреляции нейротрофических факторов с исследованными показателями пациентов с ХИМ ( $P < 0,05$ ).

\*  положительная корреляция;  отрицательная корреляция.

### Исследование вегетативной нервной системы

Исследование вегетативной нервной системы проводилось с помощью определения вегетативного индекса Кердо (ВИК) и тестирования пациентов по шкале А.М. Вейна. Тестирование пациентов по самоопроснику А.М. Вейна выявило СВД у 67 пациентов (91,8 % обследованных), по сравнению с группой контроля (9,0[4,0-24,0]) у пациентов с ХИМ наблюдается статистически более высокий уровень вегетативной дисфункции (32,5[23,0-41,0],  $p$  M-W= 0,000).

По данным ВИК у 11 больных (15%) выявлено преобладание парасимпатического тонуса ВНС, у 15 пациентов (21%) напротив превалирование симпатического тонуса, у 47 - (64%) нормотонус. Имеются статистические отличия по данным ВИК между пациентами возрастных групп от 40 до 59 лет (6,0[-6,7-18,0] – преобладание симпатического тонуса ВНС) и пациентами старше 70 лет (-11,1[-28,6-6,7] - преобладание парасимпатического тонуса ВНС,  $p$  M-W=0,007). Так же имеются статистические отличия между пациентами 1 и 3 группами по ФР ( $p$  M-W=0,007), у 1 группы имеющих артериальную гипертензию в сочетании с атеросклерозом ВИК равнялся -2,8[-14,0-4,1], у 3 группы пациентов, имеющих атеросклероз БЦА без признаков АГ ВИК был 8,5[-2,7-20,2], т.е. смещался в сторону преобладания симпатического тонуса. Данный результат, возможно, является следствием гипотензивной терапии, которую принимали пациенты 1 и 2 группы по ФР.

## **Сравнительный анализ пациентов с когнитивными нарушениями до и после курса санаторно-курортного лечения**

Исследуемые нами 73 пациента в зависимости от выбора бальнеотерапии были разделены на 3 группы. В первую группу входили 30 пациентов, которые получали бальнеотерапию с использованием общих сероводородных ванн числом 7 с концентрацией  $H_2S$  60-120 мг/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8-10 минут, грязевые аппликации № 7, массаж №8, ЛФК ежедневно. Вторую группу составляли 32 пациента, которые получали бальнеотерапию с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн (ХНБ), минерализацией 6-12 г/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8-10 минут, числом 7; аппликации иловой сульфидной грязи числом 7, массаж №8, ЛФК ежедневно. Третью группу составили 11 пациентов с ХИМ, которые находились на курорте «Ключи» без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов.

После СКЛ у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн, произошло уменьшение всех субъективных жалоб без значимых отличий между группами. По сравнению с 3 группой, не получавших восстановительного лечения, в 1 и 2 группе статистически меньшее количество пациентов стало жаловаться на головные боли и снижение памяти. Однако у больных 3 группы под воздействием общеклиматических и режимных факторов курорта «Ключи» выявлено значимое улучшение настроения и сна.

В неврологическом статусе у пациентов с ХИМ существенно уменьшился неврологический дефицит по шкале NIH – NINDS как у принимавших сероводородные ( $P_{wilc}=0,01$ ), так и хлоридно-натриевых бромные ванны ( $P_{wilc}=0,01$ ) в сочетании с базовым СКЛ. Индекс повседневной активности Бартел, статистически значимых изменений у пациентов до и после лечения ни в одной группе не выявил.

Анализ эмоционального статуса у больных с ХИМ до и после СКЛ выявил у пациентов 1 ( $P_{wilc}=0,003$ ) и 2 ( $P_{wilc}=0,01$ ) группы уменьшение ситуативной тревожности (рис.8). При этом как у первой ( $p$  M-W=0,04), так и у второй ( $p$  M-W=0,03) группы выявлена достоверная значимость различий по критериям Манна – Уитни с группой контроля. Динамики уровня депрессии и личностной тревожности ни в одной из групп не выявлено.

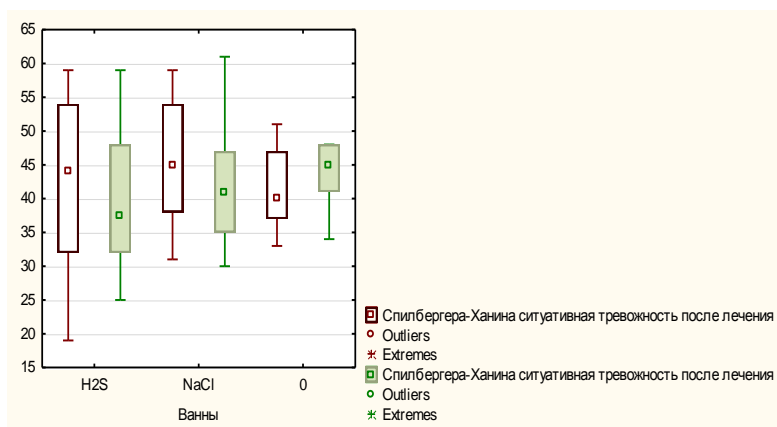


Рис. 8. Динамика ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

Изучение динамики когнитивного статуса у пациентов с ХИМ на фоне СКЛ выявило улучшение когнитивных функций по критерию Вилкоксона по шкалам MMSE и MoCA у пациентов получавших стандартный курс СКЛ, как с использованием сероводородных (MMSE  $P_{wilc}=0,000$ , MoCA  $P_{wilc}=0,000$ ), так и хлоридно-натриевых бромных ванн (MMSE  $P_{wilc}=0,000$ , MoCA  $P_{wilc}=0,000$ ). При анализе шкалы FAB до и после лечения не выявлено динамики ни в одной из групп. Сравнение когнитивных функций по шкале MoCA у пациентов после СКЛ по критерию Манна-Уитни, в зависимости от вида бальнеотерапии выявило достоверно значимую разницу с группой сравнения (без бальнеогрязелечения) как у пациентов 1 ( $p_{M-W}=0,04$ ), так и 2 ( $p_{M-W}=0,03$ ) группы. У пациентов, получавших базовый курс с использованием НХБ ванн в отличие от группы сравнения, выявлена достоверная разница по увеличению скорости слов за 1 минуту ( $p_{M-W}=0,03$ ) и аллопсихической ориентации ( $p_{M-W}=0,04$ ). У пациентов, получавших сероводородные ванны, по сравнению с 3 группой улучшился показатель внимания и счёта ( $p_{M-W}=0,04$ ).

Нахождение на курорте без лечения на динамику когнитивных функций не влияло.

При проведении сравнительного анализа уровня BDNF в периферической крови выявлено статистически значимое его повышение, как у пациентов, принимавших базовое СКЛ с применением сероводородных ванн (1 группа,  $P^{wilc}=0,008$ ), так и у пациентов, принимавших базовый курс СКЛ с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн (2 группа,  $P^{wilc}=0,006$ ). На динамику цилиарного нейротрофического фактора в периферической крови повлиял только курс с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн  $P^{wilc}=0,04$  (табл.3).

Нахождение на курорте без СКЛ у пациентов с ХИМ не выявил динамики изучаемых нейротрофических факторов.

Табл. 3. Динамика содержания нейротрофических факторов (BDNF, CNTF) в периферической крови у пациентов с ХИМ до и после СКЛ и сравнительная характеристика групп после СКЛ

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа		p <sup>M-W</sup> после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
BDNF (нг/мл)	2,9 [2,3-3,8]	4,3 [2,5-6,4]*	3,9 [2,5-5,2]	5,4 [2,8-7,0]*	2,0 [1,4-3,5]	2,5 [0,8-4,7]	p <sup>M-W1-2</sup> >0,05 p <sup>M-W2-3</sup> >0,05 p <sup>M-W1-3</sup> >0,05
CNTF (пг/мл)	505,0 [359,7-548,8]	498,3 [425,7-515,4]	468,3 [394,7-642,9]	403,7 [347,1-547,3]*	392,1 [241,5-542,7]	253,1 [147,6-358,6]	p <sup>M-W1-2</sup> >0,05 p <sup>M-W2-3</sup> >0,05 p <sup>M-W1-3</sup> >0,05

Примечания: \* - достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СКЛ  $P_{wilc} < 0,05$ ; \*\* Достоверность различий по критерию Манна-Уитни у пациентов разных групп лечения после СКЛ  $p_{M-W} < 0,05$ .

По итогам работы можно сделать вывод, что у всех пациентов с факторами сосудистого риска (артериальная гипертензия, атеросклероз БЦА и их сочетание), приехавших на курорт с жалобами на снижение памяти, в результате нейропсихологического тестирования выявлены когнитивные нарушения, ассоциирующиеся с изменением уровня нейротрофических факторов. У большинства пациентов (80%) они соответствовали степени легких и умеренных когнитивных нарушений, однако в 20% случаев были выявлены когнитивные расстройства в стадии деменции. При изучении динамики когнитивного статуса у пациентов с ХИМ на фоне санаторно-курортного лечения выявлено улучшение когнитивных функций и увеличение уровня BDNF в периферической крови у пациентов, получавших стандартный курс, как с использованием сероводородных, так и хлоридно-натриевых бромных ванн. Кроме того, использование хлоридно-натриевых бромных ванн достоверно снижало уровень CNTF ( $P^{wilc} = 0,04$ ). Нахождение на курорте без лечения на динамику когнитивных функций не влияло. Полученные в работе результаты расширяют гипотезу и свидетельствуют об общем интегративном влиянии природных факторов курорта «Ключи» на трофическое обеспечение процессов пластичности нервной системы.

## ВЫВОДЫ

1. Когнитивные нарушения пациентов, обследованных до лечения, имели нейродинамический и регуляторный характер, различную степень выраженности, проявлялись ослаблением внимания, замедленностью психической деятельности, снижением речевой активности, нарушением динамического праксиса, снижением памяти, что характерно для дисфункции I (энергетического, лимбико-ретикулярный комплекс) и III (аналитико-синтетического, лобная доля) структурно-функциональных блоков.

2. Внутригрупповой анализ показал, что пациенты женского пола имели более высокую ситуативную тревожность (46,5[38,0-54,0],  $p^{M-W}=0,005$ ), чем пациенты мужского пола (36,0[29,0-41,0]). Показатели когнитивного дефицита были больше у пациентов с хронической ишемией мозга в возрастной группе старше 70 лет и имели стадию легкой деменции. Степень когнитивных нарушений и уровень депрессии были достоверно выше у пациентов при сочетании артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий.

3. Среди обследованных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения выявлено существенное снижение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий (2,33[1,44-3,62] нг/мл) и у мужчин при разделении по полу (2,0[0,91-3,25] нг/мл,  $p^{M-W}=0,003$ ). Обнаружена положительная корреляционная связь уровня BDNF с липопротеидами высокой плотности ( $R=0,364$   $p=0,007$ ), что свидетельствует об антиатеросклеротической направленности действия нейротрофина.

4. Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови имеет обратный вектор и повышается при наличии следующих факторов сосудистого риска: у пациентов старше 70 лет (684,6[569,8-963,1] пг/мл), при ожирении (3 группа по ИМТ 529,5[438,8-585,6] пг/мл), а также дает прямую корреляционную зависимость с продолжительностью заболевания ( $R=0,366$ ,  $p=0,02$ ), возрастом ( $R=0,454$ ,  $p=0,003$ ), ночным индексом гипертензии, как систолическим ( $R=0,67$ ,  $p=0,0002$ ), так и диастолическим ( $R=0,45$ ,  $p=0,02$ ), дневным ( $R=0,35$ ,  $p=0,04$ ) и суточным ( $R=0,38$ ,  $p=0,02$ ) пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии как слева ( $R=0,389$ ,  $p=0,01$ ), так и справа ( $R=0,395$ ,  $p=0,01$ ).

5. Стандартный курс бальнеогрязелечения на курорте «Ключи» с использованием как хлоридно-натриевых бромных ванн, так и сероводородных ванн улучшает субъективное состояние пациентов с хронической ишемией мозга, понижает уровень ситуативной тревожности, улучшает когнитивные функции по шкалам MMSE и MoCA,

увеличивает концентрацию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в периферической крови, что говорит об активации трофических процессов в головном мозге и эффективности реабилитационных мероприятий. Применение бальнеотерапии в виде хлоридно-натриевых бромных ванн приводит к значимому снижению цилиарного нейротрофического фактора (CNTF).

6. Воздействие природно-зональных факторов курорта «Ключи» без проведения комплекса лечения (3 группа) оказывает положительное влияние на общее самочувствие, состояние неврологического статуса, повседневной активности и степени реактивной тревожности пациентов, но не влияет на когнитивные функции и уровень нейротрофинов.

7. Сравнительный анализ терапевтической эффективности методик лечения показал, что 14-ти дневный курс бальнеогрязелечения с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн оказывает наиболее существенное влияние на уровень тревожности и содержание цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, чем использование сероводородных ванн.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, пребывающих на санаторно-курортные виды лечения, показано определение когнитивного статуса с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинических, биохимических анализов крови, исследования липидного спектра, УЗДГ БЦА и СМ АД.
2. Пациентам с хронической ишемией мозга целесообразно включать в реабилитацию курс санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн, минерализацией 6-12 г/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8-10 минут, числом 7 либо естественных сероводородных ванн с содержанием сероводорода 60-120 мл/л и минерализацией от 3,2 до 3,7 г/л, температурой 36-38 °С, продолжительностью 8–10 минут, через день №7 в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи числом 7, массаж №8, ЛФК ежедневно.
3. Определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов.

### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Цепилов С.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга/ С.В.Цепилов, Ю.В.Каракулова // Пермский медицинский журнал. – Пермь: 2016. №6. – С.60-65. (из перечня ВАК)
2. Цепилов С.В. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта/ Ю.В.Каракулова, Н.В.Селянина, А.В.Желнин, Т.А.Филимонова, С.В.Цепилов// Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова - М.: 2016. №8. – С.36-39 (из перечня ВАК)
3. Цепилов С.В. Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза методом бальнеотерапии/ С.В.Цепилов, Ю.В.Каракулова, Е.В.Владимирский// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. Всероссийский форум «Здравница 2018». –М.: Медиа Сфера. Т.95.2018.-С.136-137 (из перечня ВАК)
4. Karakulova Yu. V Effects of Antioxidant Treatment on Neurotrophins and Rehabilitation Processes Following Stroke Neuroscience and Behavioral Physiology/ Yu. V. Karakulova, N. V. Selyanina A. V. Zhelnin T. A. Filimonova S. V. Tsepilov - 2018, Vol.48 (1), 1-4 DOI 10.1007/s11055-017-0529-5 (из перечня ВАК).
5. Цепилов С.В. Возможности активации мозговых нейротрофинов под влиянием бальнеологических факторов курорта «Ключи»/ Н.В.Селянина, С.В.Цепилов, Ю.В. Каракулова // Инновационная курортология: настоящее и будущее: сборник научных трудов междунар. науч.-практ. Конф. – Пермь-Ключи: 2013. – С.253-255.
6. Цепилов С.В. Влияние нейротрофинов крови на степень когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией/ С.В.Цепилов, Ю.В.Каракулова // Актуальные вопросы медицины – 21 век: материалы международного научного конгресса, посвящ. 100-летию Перм. гос. мед. ун-та им. академика Е.А. Вагнера: в 2 т. / Перм. гос. мед. ун-т им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – Пермь: Изд. Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. – С. 250
7. Цепилов С.В. Бальнеотерапия как метод эффективной реабилитации пациентов с хронической ишемией мозга/ С.В.Цепилов, Ю.В.Каракулова// Молодая наука – практическому здравоохранению : материалы средневолжской науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием / Перм. гос. мед. ун-т им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2017. - С. 110-113
8. Цепилов С.В. Динамика вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической ишемией мозга до и после санаторно-курортного лечения/ С.В.Цепилов, Ю.В.Каракулова// Неврологические чтения в Перми: сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции/ под ред. Проф. Каракуловой Ю.В., д.м.н. Селяниной Н.В. – Уфа: Аэтерна, 2017. – С. 159-164.
9. Цепилов С.В.. Влияние массы тела на факторы риска и нейротрофины у пациентов с хронической ишемией мозга/ Цепилов С.В.. Каракулова Ю.В.//Актуальные вопросы неврологии. Под.ред.Татаренко С.А., Пономаревой Г.Л. –Киров: 2018 – С.50-53.
10. Патент на изобретение №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.