

*На правах рукописи*

**Кутовая Елена Владимировна**

**ПРИМЕНЕНИЕ ЗОПИКЛОНА И СКЭНАР-ТЕРАПИИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНСОМНИИ  
У ВРАЧЕЙ СКОРОЙ ПОМОЩИ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград  
2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Тараканов Александр Викторович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Бакумов Павел Анатольевич**

доктор медицинских наук, профессор  
**Батурин Владимир Александрович**

**Ведущая организация:** **Саратовский государственный  
медицинский университет**

Защита состоится « 24 » апреля 2007 года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «\_\_» марта 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

А.Р. Бабаева

**Актуальность проблемы.** Нарушения сна - инсомнии различной природы, рассматриваются сегодня, как одна из важных медицинских и социальных проблем (Власов Н.А. и соавт., 1983, Ковров Г.В., 2004). В настоящее время в развитых странах расстройствами сна страдают 12-35% всего населения, а у 95% людей в течение жизни имели место проблемы со сном (Левин Я.И., Вейн А.М., 1996., Ковров Г.В., Левин Я.И., 2004). Популяционное исследование, проведенное среди жителей города Москвы, выявило, что 45% населения не удовлетворены своим сном (Миронов С.П., Щепин О.П., 1998).

Особую группу больных, страдающих инсомнией, составляют люди, профессиональная деятельность которых связана с депривацией сна и работой в условиях хронического стресса. К этой категории можно отнести медицинских работников. Среди них выделяются врачи скорой помощи, работающие в ночную смену, иногда в условиях риска. Качественная и эффективная профессиональная деятельность врачей зависит не только от уровня профессионализма, но и от состояния их здоровья. По данным опроса врачей скорой медицинской помощи - делегатов форума «Скорая помощь - 2003», более 90% считают, что их работа связана с опасностью для здоровья и жизни. К числу наиболее вредных факторов 43 % опрошенных отнесли психологический стресс.

При обследовании больших популяций людей была выявлена прямая зависимость между нарушением цикла сон-бодрствование и частотой хронических заболеваний (Athuis M.D., Fredman L. и др., 1998, Kripke M.G., Conn C. A. и др., 1990). Довольно часто у лиц, занятых в профессиях повышенного напряжения, встречаются функциональные расстройства вегетативной нервной системы (Литвинова Т.Н., 1995, Ковалева Л.И. и др., 1992).

По данным ряда авторов (Аббакумов С.А., 1997, Покалев Г.М., 1994) распространенность нейроциркуляторной астении (НЦА) среди работающего населения составляет от 12,3 до 35,5%. Некоторые из них расценивают нейроциркуляторную астению как фактор риска атеросклероза и раннего развития ишемической болезни сердца. (Антонюк М.В., 1997, Китайская Л.С, Лобода Ю.А., 1995, Костив Е.Д., Моцан Ф.Е., 1996, Горчакова Н.А., 2001).

Несмотря на бесспорную актуальность, состояние здоровья и проблема полноценного сна, влияния его на качество жизни медицинских работников исследованы недостаточно. В литературе последних лет можно видеть единичные работы, посвященные их здоровью (Неотложная терапия, Катаева В.А., 2002).

Немаловажное значение в патогенезе хронических заболеваний (в первую очередь, атеросклероза) играет нарушение равновесия в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма (ПОЛ/АОС) (Меньшикова Е.Б. и др., 2006). В связи с этим изучение радикальных окислительных процессов и их изменений под влиянием терапии у больных с НЦА и хронической инсомнией является актуальным. Рационально подобранная терапия, уменьшающая выраженность окислительного

стресса, имеет профилактическое значение, так как может предупредить или отсрочить развитие органической патологии у данной категории больных.

Ведущее место в лечении нарушений сна занимает фармакотерапия (Мосолов С.Н., 1996, Катцунг Б.Г., 1998). Одним из современных снотворных препаратов является препарат из группы циклопирронов — зопиклон. На примере большого количества клинических исследований (Морозов П.В., 2003, Аведисова А.С., Андросова В.В., 2003, Вейн А.М., Левин Я.И. и др., 2000) доказано положительное влияние зопиклона на субъективную оценку и электрофизиологические характеристики сна у больных инсомнией. В доступной нам литературе мы не встретили исследований влияния этого препарата на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма.

Общепризнано, что зопиклон эффективен при хронической инсомнии и удобен в применении. Однако в некоторых случаях отказ пациента от приема снотворных препаратов, или противопоказания и возможные осложнения фармакотерапии указывают на актуальность поиска и изучения новых методов коррекции нарушений сна. В этой связи представляется интересным исследование применения при исследуемой патологии метода биорегулируемой низкочастотной импульсной электротерапии, в частности воздействие самоконтролируемого энергонеуроадаптивного регулятора (СКЭНАР).

В основе патогенеза НЦА и инсомнических расстройств лежат нарушения координирующего влияния коры головного мозга и дисфункция гипоталамуса и лимбикоретикулярного комплекса. Следствием этого являются нарушения нейрогуморальной регуляции функций внутренних органов, формирующие клиническую картину заболевания. Применение СКЭНАР-терапии при данной патологии патогенетически обосновано, так как данный метод лечения относится к информационным (Зилов В.Г. и соавт., 2001) и способствует регулированию функции внутренних органов (Тараканов А.В., 2005).

**Цель исследования.** Изучение клинической эффективности и динамики состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма у врачей скорой помощи, страдающих нейроциркуляторной астенией с хронической инсомнией при применении снотворного препарата группы циклопирронов (зопиклон) и чрезкожной адаптивной нейростимуляции (СКЭНАР-терапия).

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность нарушений сна у врачей выездных бригад скорой помощи.
2. Изучить клиническую феноменологию НЦА у больных с хронической инсомнией и без нарушений сна.
3. Оценить состояние системы ПОЛ/АОС у больных НЦА с хронической инсомнией.

4. Изучить динамику клинических проявлений и показателей ПОЛ/АОС по окончании курса лечения с использованием зопиклона и СКЭНАР-терапии.

#### **Научная новизна:**

1. Получены данные о распространенности инсомнических расстройств среди врачей, профессиональная деятельность которых связана с депривацией сна.
2. Впервые исследовано состояние системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов крови, а также показатели структурного и функционального состояния мембран у больных НЦА, страдающих хронической инсомнией.
3. Впервые изучена динамика свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты у больных НЦА и хронической инсомнией после курсового лечения зопиклоном.
4. Впервые показано, что у больных с исследуемой патологией СКЭНАР-терапия обладает не только положительным клиническим эффектом, но также улучшает структурное и функциональное состояние мембран и уменьшает явления окислительного стресса.

#### **Научно - практическая значимость исследования.**

Полученные результаты доказали эффективность зопиклона и СКЭНАР-терапии при лечении НЦА и хронической инсомнии, что позволяет рекомендовать использование этих методов лечения у больных с функциональной патологией сердца. Применение снотворного препарата зопиклон приводит к восстановлению сна, способствует уменьшению астено-невротических проявлений НЦА; влияние препарата на показатели системы ПОЛ/АОС выражены в меньшей степени по сравнению со СКЭНАР-терапией. Преимущества зопиклона проявляются в устранении нарушений сна при коротком курсе лечения (в связи с быстрым наступлением эффекта).

СКЭНАР-терапия у пациентов НЦА и хронической инсомнией приводит к нормализации сна, исчезновению или уменьшению клинических проявлений основного заболевания, а также купирует явления окислительного стресса и улучшает показатели структурного состояния мембран клеток эритроцитов. Предложенный метод лечения можно считать саногеническим, направленный на предупреждение органической патологии у больных с функциональными нарушениями сердечно - сосудистой системы.

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

1. Профессиональная деятельность врачей скорой помощи, связанная с депривацией сна в 51,7% случаев приводит к развитию инсомнических расстройств.
2. У пациентов с инсомнией и НЦА отмечается подавленный хемилуминесцентный ответ в плазме крови, снижение концентрации антиоксидантных ферментов, изменение структуры мембран эритроцитов на фо-

- не снижения активности СОД и каталазы.
3. Применение зопиклона у больных с НЦА и хронической инсомнией приводит к восстановлению сна, уменьшению клинических проявлений заболевания. Зопиклон вызывает увеличение генерации активных форм кислорода, повышение антирадикальной защиты организма, что препятствует развитию окислительного стресса.
  4. СКЭНАР - терапия достоверно улучшает все субъективные характеристики сна, уменьшает клинические проявления кардиального, астено-невротического и церебрального синдромов у пациентов с нейроциркуляторной астенией. Показано, что СКЭНАР — терапия направлена на восстановление окислительного гомеостаза. Под влиянием СКЭНАР - терапии отмечена положительная динамика показателей, характеризующих структурное состояние и целостность мембран эритроцитов.

#### **Внедрение в практику.**

Результаты исследования используются при лечении и диспансеризации врачей скорой помощи на станциях скорой помощи в г. Ростове-на-Дону, Азове, Батайске, Таганроге; в лекционных материалах и при проведении практических занятий на кафедре скорой и неотложной помощи ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета.

#### **Апробация работы.**

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональной конференции «СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза», Ростов-на-Дону, 2002, 2003, 2005 гг.; VI Всероссийском съезде физиотерапевтов, г. Санкт-Петербург, 2006; IX Международной конференции «Высокие технологии восстановительной медицины: профессиональное долголетие и качество жизни», Сочи, 2006; кафедральной конференции кафедры скорой и неотложной помощи ФПК и ППС РостГ-МУ, 2007.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 работ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав с изложением и обсуждений полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 145 отечественных и 66 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 18 рисунками.

#### **Материалы и методы исследования.**

В настоящей работе анализируются результаты, полученные при обследовании и лечении 342 врачей скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Проводилась скрининговая оценка состоя-

ния сна с использованием опросника Шпигеля, адаптированного в центре сомнологических исследований Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

Оценка параметров сна осуществлялась по пятибалльной шкале по категориям: время засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения. Если сумма баллов составляла 22 и более - сон нормальный, 19-21 балл — состояние пограничное, менее 19 баллов — сон нарушен и необходимо лечение.

По результатам тестирования выделены 3 группы пациентов, сопоставимых по возрасту, стажу работы в условиях профессиональной депривации сна, гемодинамическим показателям. Первую группу (81 человек) составили больные с хронической инсомнией; вторая группа - 96 пациентов с пограничными расстройствами сна; третья группа - 165 человек без нарушений сна.

Среди пациентов с хронической инсомнией были выделены больные соматоформной вегетативной дисфункцией нервной системы по типу нейрциркуляторной астении. Оценка клинических проявлений проводилась по специальному опроснику, учитывались сердечно-сосудистые, церебральные и психоэмоциональные нарушения. Используемая в исследовании анкета позволила дать количественную оценку клинических симптомов заболевания в зависимости от степени их проявления.

В дальнейшем исследовании принимали участие пациенты с клиническими проявлениями НЦА, страдающие хронической инсомнией. Больные с активной сопутствующей соматической и неврологической патологией исключены из исследования.

В исследуемых группах проводилась оценка качества сна и выраженности клинических проявлений НЦА (по описанным выше методикам), а также изучение состояния свободно-радикального окисления и антирадикальной защиты в плазме крови и эритроцитах (модель клетки) до и после лечения.

Биохимические исследования проводились в кафедре биохимии и микробиологии Института биологии Ростовского государственного университета. Объектом исследований служили плазма крови, 1% гемолизат и суспензия эритроцитов. Кровь брали утром натощак методом пункции локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали гепарин «Биохем» (Австрия) 5000 МЕ/мл из расчета 0,1 мл гепарина на 10 мл крови. Для получения плазмы пробы крови центрифугировали 15 минут при 3.000 об/мин. Плазму крови отбирали и хранили при температуре + 4С°. Из осадка эритроцитов получали 1% гемолизат и суспензию эритроцитов.

Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы. Исследуемые группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, выраженности клинических проявлений заболевания (Таблица 1).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп пациентов ( $M \pm m$ ).

Показатели	1 группа зопиклон	2 группа СКЭНАР - терапия
Общее количество	53 (100%)	20(100%)
Мужчины	13 (24,5%)	3 (15%)
Женщины	40 (75,5%)	17(85%)
Средний возраст	43,2 $\pm$ 2,3	40,6 $\pm$ 3,1
Средний стаж работы	13,4 $\pm$ 1,5	13,8 $\pm$ 2,1
АД сист. Мм рт.ст.	123,6 $\pm$ 5,4	121,5 $\pm$ 5,3
АД диаст. Мм рт.ст	76,6 $\pm$ 4,3	78,4 $\pm$ 4,3
Оценка клиники НЦА, баллы	37,6 $\pm$ 2,4	38,0 $\pm$ 2,6
Оценка сна, баллы	16,3 $\pm$ 1,4	16,6 $\pm$ 1,6

1 группа пациентов в количестве 53 человек в течение 10 дней принимала снотворный препарат зопиклон (имован) в дозе 7,5 мг за 30 минут до предполагаемого сна.

2 группа пациентов - 20 человек получали СКЭНАР-терапию электро-стимулятором нейроадаптивного типа СКЭНАР-94.7. СКЭНАР-терапия проводилась по методикам общего воздействия (Тараканов А.В., 2005). Курс лечения составил 10 процедур, проводимых через день.

Полученные результаты исследования обработаны методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента на персональном компьютере IBM Pentium 111 с использованием программы «STASTICA 6.0».

Различия между двумя выборками считали достоверными при  $P < 0,05$ . При  $0,05 < P < 0,1$  полагали возможным говорить о тенденции к изменениям. При  $P > 0,1$  различия считали недостоверными.

### Результаты исследования и их обсуждение:

Анализ результатов скрининговой субъективной оценки состояния сна показал, что инсомнические расстройства среди врачей скорой помощи встречаются в 51,7% случаев (177 человек), при этом у 23,7% (81 человек) имеет место хроническая инсомния, требующая лечебной коррекции. Эти показатели несколько превышают среднестатистические данные, согласно которым расстройствами сна в развитых странах страдают 30-45 % всего населения (Левин Я.И., Вейн А.М., 1996.) Полученные результаты подтверждают, что профессиональная деятельность, связанная с депривацией сна, является одной из частых причин развития хронической инсомнии (таблица 2).

Таблица 2  
 Распределение пациентов на группы по субъективной оценке качества сна ( $M \pm m$ )

Показатели	Всего	1 группа	2 группа	3 группа
		инсомния	пограничные расстройства	без нарушений сна
Общее количество, чел.	342 (100%)	81 (23,7%)	96 (28%)	165 (48,3%)
Средний возраст, годы	44,9±3,2	43,9±2,8	45,4±2,9	45,5±2,7
Средний стаж работы, годы	13,8±3,9	13,5±2,9	15,0±3,4	13,0±5,1
АД сист., мм рт.ст.	119,35±5,8	120,3±4,7	118,4±5,2	122,0±4,7
АД диаст., мм рт.ст.	79,0±3,1	75,8±2,6	76,0±3,0	85,3±3,1

Многие авторы указывают, что среди женской популяции нарушения сна встречаются значительно чаще. Наши результаты совпадают с другими исследованиями. Так, у 59% анкетированных женщин выявлены инсомнические расстройства, из них 29% - нуждается в лечении. При оценке клинических особенностей нарушений сна у изучаемых нами пациентов среди мужчин чаще встречаются пресомнические расстройства, т.е. страдает продолжительность сна и увеличено время засыпания. У женщин преобладают интра- и постсомнические нарушения сна.

Таблица 3  
 Клинические проявления нейроциркуляторной астении в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

СИМПТОМЫ (оценка в баллах)	Пациенты с хронической инсомнией
<b>Сердечно - сосудистые нарушения</b>	
1. Кардиалгия	2,0±0,3
2. Колебания АД	2,6±0,2
3. Сердцебиение	3,4±0,3
4. Дискомфорт, тяжесть в области сердца	2,1±0,2
5. Ощущение неполноценности вдоха	2,9±0,2
<b>Церебральные нарушения</b>	
1. Головная боль	3,2±0,4
2. Головокружение	4,1±0,2
3. Нарушение внимания и памяти	3,5±0,3
4. Нарушение сна	2,1±0,4

Продолжение Таблицы 3

<b>Психо-эмоциональные нарушения</b>	
1. Снижение работоспособности	2,2±0,3
2. Быстрая утомляемость	2,3±0,3
3. Раздражительность	2,5±0,3
4. Тревожность	2,4±0,2
5. Общее плохое самочувствие	2,4±0,3
<b>Суммарная оценка</b>	<b>37,7±4,3</b>

Примечание: в таблице указана средняя оценка выраженности клинических проявлений по 5 бальной шкале; 1 балл - признак выражен резко, 2 балла — признак выражен значительно, 3 балла - признак выражен умеренно, 4 балла - признак выражен слабо, 5 баллов - признак отсутствует.

Среди лиц, страдающих хронической инсомнией, были выделены больные соматоформной вегетативной дисфункцией нервной системы по типу НЦА, которые принимали участие в дальнейшем исследовании. Количественная оценка клинических проявлений заболевания у этих пациентов представлена в таблице 3.

В нашем исследовании проводилось изучение активности процессов ПОЛ/АОС в плазме крови, эритроцитах, а также оценивалось состояние целостности и структуры мембран эритроцитов у пациентов с НЦА и хронической инсомнией до и после лечения. Обследовано 73 пациента, группу контроля составили 56 здоровых добровольцев (таблица 4).

Таблица 4

Интенсивность люминол-Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцируемой хемилюминесценции (ХЛ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови больных нейроциркуляторной астенией (M±m)

<b>Показатели</b>	<b>1 группа (контроль n=56)</b>	<b>2 группа (нейроциркуляторная астения с инсомнией n=73)</b>
Н, мм	47,38±5,7	27,3±4,7 (-42 %)*
Smx 10 <sup>4</sup> , отн. ед.	90,03±7,9	49,43±7,6 (-45 %)*
ДК, нмоль/мл	15,5±2,1	17,07±2,4(+10%)
МДА, нмоль/мл	32,31±3,2	33,46±2,9 (+3,6%)
ШО, отн. ед./мл	1,53±0,22	1,65±0,21(+7,8%)

Примечание: \* - P<0,05 по отношению к показателю контрольной группы.

Результаты исследования показали, у пациентов с хронической инсомнией и НЦА подавлена скорость образования активных кислородных метаболитов. Базальный уровень генерации активных кислородных метаболитов (Н, мм) снижен на 42 % по сравнению с контрольной группой. Резервные возможности кислородного метаболизма клеток (Sm x 10<sup>4</sup>, отн. ед.) на 45% ниже, чем у здоровых людей. Достаточная генерация активных кисло-

родных метаболитов - обязательная составляющая окислительного гомеостаза, так как первичные радикалы являются компонентами дыхательной цепи, участвуют в регуляции артериального давления, в антимикробной защите организма, участвуют в транскрипции определенных генов (Меньшикова Е.Б., 2006).

Нужно отметить, что достоверных отличий в активности процессов свободнорадикального окисления в плазме крови у больных НЦА с хронической инсомнией по сравнению с контрольной группой не обнаружено. Говоря об активности окислительных процессов, мы учитывали концентрацию продуктов перекисного окисления липидов – диеновых коньгат (ДК, нмоль/мг Нб), малонового альдегида (МДА, нмоль/мг Нб), шиффовых оснований (ШО, отн. ед./мг Нб). Так как скорость цепных окислительных процессов, а, следовательно, и использование (утилизация) свободных радикалов, не отличается от здоровых лиц, то можно предположить, что у больных с НЦА и хронической инсомнией первичный дефицит АКМ может привести к угнетению их физиологических функций.

У больных в эритроцитах достоверно снижается активность антирадикальных ферментов - супероксиддисмутазы (СОД, ед./мг Нб) и каталазы (Таблица 5). Регистрируется достоверное увеличение количества конечных продуктов ПОЛ в мембранах по ШО.

Таблица 5

Интенсивность ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных нейроциркуляторной астенией (M±m)

Показатели	1 группа (контроль n=56)	2 группа (нейроциркуляторная астенция с инсомнией n=73)
ДК, нмоль/мг Нб	7,18±1,12	5,98±1,08(-17%)
МДА, нмоль/мг Нб	4,1±0,34	4,47±0,23 (+9 %)
ШО, отн. ед./мг Нб	0,52±0,09	0,76±0,08 (+46 %)*
СОД, ед./мг Нб	3,58±3,2	2,58±0,22 (-27 %)*
Каталаза, нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг Нб	24,99±1,34	19,67±1,11 (-21 %)*

Примечание: \* - P<0,05 по отношению к показателю контрольной группы.

Процессы ПОЛ являются необходимыми для поддержания жизнедеятельности клеток. При нарушении баланса между про- и антиоксидантной системой окислительные процессы приводят к нарушению свойств мембран и хроническим патологическим состояниям, в крайних случаях -к гибели клетки.

У исследуемых нами пациентов, в сравнении с группой контроля, отмечаются некоторое ухудшение показателей, характеризующих состояние мембран клеток. Так у больных с НЦА и хронической инсомнией отмечается тенденция к повышению микровязкости липидного слоя (F, /F<sub>M</sub> (334), отн.

ед.), повышению ригидности мембран ( $F_{372}/F_{393}$  (282), отн. ед.), отн. ед.), достоверное нарушение белок - липидных контактов ( $F_o-F/F_o$  ( $\Delta F$ ), отн. ед.).

У пациентов обнаружено достоверное увеличение содержания внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ, мкмоль/л), что свидетельствует о нарушении барьерной функции мембран и повышенном гемолизе (таблица 6).

Таблица 6

Биохимические показатели в плазме крови больных нейроциркуляторной астенией ( $M \pm m$ )

Показатели	1 группа (контроль n=56)	2 группа (нейроциркуляторная астенция с инсомнией n=73)
ВЭГ, мкмоль/л	4,81 ±0,23	5,47±0,22 (+14 %)*
СПА, ед./мл	4,74±0,31	4,77±0,33(+0,6 %)
Каталаза, нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	15,15±0,49	12,84±0,88(-15%)*
ЦП, мкмоль/л	0,96±0,15	1,02±0,09(+6%)
ЦИК усл. ед./100мл	102,64±4,3	112,57±3,2(+9,7%)

Примечание: \* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю контрольной группы.

Описанные выше изменения приводят к повышению проницаемости мембран для ионов, в частности ионов железа, которые увеличивают скорость реакций ПОЛ во много раз. Полученные результаты можно рассматривать, как проявления окислительного стресса у больных с изучаемой патологией, так как на фоне сниженной антиоксидантной защиты процессы ПОЛ приводят к структурным и функциональным изменениям мембран клеток, что в свою очередь увеличивает скорость свободнорадикальных реакций.

После проведенного обследования больные получили курс лечения по указанным выше методикам. По окончании лечения провели сравнительный анализ динамики клинических симптомов и биохимических показателей крови в каждой из исследуемых групп больных.

Методом повторного анкетирования выяснили, что зопиклон и СКЭНАР-терапия эффективны при изучаемой патологии. СКЭНАР - терапия достоверно улучшает практически все субъективные характеристики сна. Зопиклон в большей степени нивелирует интра- и постсомнические расстройства у больных нейроциркуляторной астенией, чем медикаментозное лечение (таблица 7).

В первой группе пациентов под влиянием препарата зопиклон отмечается не только восстановление сна, но и уменьшение астено-невротических проявлений заболевания.

Таблица 7  
Влияние зопиклона и СКЭНАР-терапии  
на субъективную оценку качества сна ( $M \pm m$ )

Характеристики сна	Субъективная оценка сна, баллы			
	1 группа -зопиклон		2 группа - СКЭНАР	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1. Время засыпания	2,7±0,3	3,8±0,2*	3,3±0,2	4,1±0,1*
2. Продолжительность сна	2,8±0,3	3,4±0,2	2,8±0,2	3,4±0,2
3. Количество ночных пробуждений	2,6±0,4	3,9±0,1*	2,5±0,3	3,9±0,2*
4. Качество сна	2,6±0,2	3,9±0,2*	2,7±0,2	3,8±0,3*
5. Количество сновидений	2,9±0,3	3,9±0,3*	3,1±0,3	4,2±0,2*
6. Качество утреннего пробуждения	2,8±0,4	3,9±0,3*	2,3±0,4	3,6±0,3*
<b>Суммарная оценка</b>	16,3±0,9	22,7±0,6*	16,6±0,8	23,1±0,5*

Примечание: \* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю в своей группе.

Во второй группе пациенты отмечают улучшение общего состояния, нормализацию сна. При повторном опросе выяснилось, что у больных после лечения уменьшилась частота и интенсивность жалоб кардиального характера, в меньшей степени беспокоят цефалгии, головокружения, астено-невротические расстройства. СКЭНАР-терапия оказывает общерегулирующее воздействие на вегетативную нервную систему, тем самым способствует уменьшению клинических проявлений нейроциркуляторной астении и улучшению качества жизни при данной патологии. Результаты представлены в таблице 8.

Был проведен сравнительный анализ динамики показателей ПОЛ/АОС в исследуемых группах после проведенного лечения. В группе пациентов, получавших медикаментозное лечение, отмечалось увеличение хемилюминесцентного ответа. Так, уровень спонтанной хемилюминесценции вырос до 39,2 мм, что приближает этот показатель к группе контроля ( $H = 47,38$  мм). Индуцированная хемилюминесценция, определяющая резервные возможности образования свободных радикалов, после медикаментозного лечения увеличилась на 96% (таблица 9).

Таблица 8

Клинические проявления НЦА у пациентов до и после лечения ( $M \pm m$ )

Симптомы, баллы	1 группа - зопиклон		2 группа - СКЭНАР	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>Сердечно - сосудистые нарушения</b>				
1. Кардиалгия	2,0±0,3	2,1±0,3*	2,1 ±0,2	4,5±0,2*
2. Колебания АД	2,6±0,4	2,5±0,2*	2,5 ±0,3	4,2±0,3*
3. Сердцебиение	3,4±0,3	3,4±0,2	3,3 ±0,3	4,3±0,2
4. Дискомфорт, тяжесть в области сердца	2,1 ±0,2	2,3±0,3*	2,2 ±0,2	4,8±0,3*
5. Ощущение неполноценности вдоха	2,9±0,4	3.1±0,2*	2,8±0,3	3,6±0,2
<b>Церебральные нарушения</b>				
1. Головная боль	3,2±0,2	3,5±0,3*	3,1 ±0,4	4,7±0,2
2. Головокружение	4,1±0,4	3,9±0,3*	3,9 ±0,4	4,8±0,1*
3. Нарушение внимания и памяти	3,5±0,3	3,2±0,2	3,7 ±0,2	4,0±0,1*
4. Нарушение сна	2,1±0,2	4,8±0,1*	2,0 ±0,4	4,9±0,3*
<b>Психо-эмоциональные нарушения</b>				
1. Снижение работоспособности	2,2±0,4	4,2±0,2*	2,4 ±0,3	4,3±0,3*
2. Быстрая утомляемость	2,3±0,2	4,1±0,1*	2,6 ±0,2	4,1±0,3*
3. Раздражительность	2,5±0,3	4,6±0,3*	2,6 ±0,3	4,8±0,3*
4. Тревожность	2,4±0,4	3,7±0,2	2,5 ±0,3	4,1±0,1*
5. Общее плохое самочувствие	2,4±0,2	3,7±0,2*	2,3 ±0,2	4,2±0,2*
<b>Суммарная оценка</b>	<b>37,6±0,9</b>	<b>49,1±0,6*</b>	<b>38,0±0,8</b>	<b>61,3±0,6*</b>

Примечание: \* -  $P < 0.05$  по отношению к показателю в своей группе.

Таблица 9

Динамика интенсивности люминол- $H_2O_2$ -индуцируемой хемилюминесценции (ХЛ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови пациентов при лечении зопиклоном ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
H, мм	24,1 ±2,1	39,2±2,8 (+62%)*
Sm x 10 <sup>4</sup> отн. ед.	36,8±3,5	72,1±2,7(+96%)*
ДК, нмоль/мл	19,8±1,7	20,4±1,6(+3%)
МДА, нмоль/мл	32,7±2,8	34,6±2,4 (+5,8%)
ШО, отн. ед./мл	1,87±0,82	2,02±0,51 (+8%)

Примечание: \* -  $P < 0.05$  по отношению к показателю в своей группе.

Таким образом, в группе пациентов, принимавших зопиклон, активируются генерация активных кислородных метаболитов, приближаясь к показателям контрольной группы.

Как следствие, увеличение количества активных кислородных метаболитов инициирует цепные реакции ПОЛ. Под влиянием препарата зопиклон содержание продуктов ПОЛ несколько возрастает. Доказано, что иницирование ПОЛ в биологических мембранах приводит к нарушению их барьерных свойств. Характерным показателем, свидетельствующим о нарушении барьерной функции и повышенном гемолизе эритроцитов, может считаться значительный прирост ВЭГ и суммарной пероксидазной активности (СПА, ед./мл).

У пациентов с НЦА и хронической инсомнией до лечения отмечалось увеличение содержания ВЭГ и СПА по сравнению с группой контроля. После проведенного медикаментозного лечения эти показатели значительно возросли (ВЭГ - на 16,4%, СПА — на 61,5%), что говорит о повышении проницаемости мембран эритроцитов и снижении их барьерной функции (таблица 10).

У пациентов первой группы после лечения происходит активация антиоксидантной защиты организма. Достоверно повышается содержание церулоплазмينا (ЦП, мкмоль/л) и каталазы (нмоль  $H_2O_2$ /мл), однако эти показатели не достигают контрольных значений. Несмотря на короткий курс терапии, намечаются тенденции, направленные на восстановление баланса про- и антиоксидантной системы.

Таблица 10

Динамика биохимических показателей в плазме крови пациентов при лечении зопиклоном ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
СПА, ед./мл	3,77±0,92	6,09±0,31 (+61,5%)*
ВЭГ, мкмоль/л	5,23±1,63	6,09±2,32(+16,4%)
ЦП, мкмоль/л	0,97±0,05	1,22±0,05(+25,7%)*
Каталаза, нмоль $H_2O_2$ /мл	14,51±2,73	14,96±2,42(+3,1%)
ЦИК, усл. ед./100 мл	141,0±6,8	167,1±5,4 (+18,4%)

Примечание: \* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю в своей группе.

У пациентов с НЦА и хронической инсомнией до лечения отмечалось нарушение структуры и целостности мембран эритроцитов, по сравнению с контрольной группой. Активация ПОЛ, выявленная у пациентов, принимавших зопиклон, отрицательно сказывается на состоянии мембран. После проведенного медикаментозного лечения повышается проницаемость мембран, о чем свидетельствует прирост ВЭГ и достоверно СПА - на 16,4% и 61,5% соответственно, то есть нарушаются барьерные функции клетки. Кроме того, отмечается тенденция к нарушению архитектоники белково-липидных комплексов мембран ( $F_o - F/F_o$  ( $\Delta F$ ), отн. ед), что может приводить

к изменению функции клетки (таблица 11). Как видно, использование зопиклона на вызывало достоверных изменений структурного состояния мембран по сравнению с исходным состоянием до лечения.

Таблица 11

Динамика показателей, характеризующих структурное состояние мембран эритроцитов у пациентов под влиянием зопиклона. ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
$F_3/F_M$ (334), отн. ед.	0,78±0,08	0,8+0,1 (+2,6%)
$F_3/F_M$ (282), отн. ед.	1,07±0,06	1,01+0,08 (-5,6%)
$F_0-F/F_0$ ( $\Delta F$ ), отн. ед.	0,15±0,03	0,14+0,05 (-6,7%)
$F_{372}/F_{393}$ (334), отн. ед.	1,06±0,2	1,09+0,7 (+2,8%)
$F_{372}/F_{393}$ (282), отн. ед.	1,24±0,4	1,28+0,6 (+3,2%)

В группе пациентов, получавших СКЭНАР-терапию, отмечались следующие изменения в системе ПОЛ/АОС. Под действием электроимпульсного лечения несколько уменьшается базальная хемилюминесценция - на 10,73 %, но при этом увеличивается индуцированная хемилюминесценция, так что существенных изменений в процессах генерации активных кислородных метаболитов не происходит (таблица 12).

Таблица 12

Динамика интенсивности люминол- $H_2O_2$  -индуцируемой хемилюминесценции (ХЛ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови пациентов под влиянием СКЭНАР-терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
H, мм	28,7±2,1	25,6±2,6(-10,7%)
$Sm \times 10^4$ , отн. ед.	47,7±3,1	50,3±3,2 (+5,4%)
ДК, нмоль/мл	15,5±2,4	18,8±2,1 (+21 %)
МДА, нмоль/мл	41,7±3,4	38,7±4,1 (-7%)
ШО, отн. ед./мл	2,27±0,61	2,22±0,71 (-2,2%)

Примечание: \* -  $P < 0.05$  по отношению к показателю в своей группе.

После лечения увеличивается количество ДК на 21%. Так как ДК — это молекулы гидроперекисей с двумя сопряженными двойными связями, возникающие в результате свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот мембран клеток, легко подвергающихся распаду или ферментативному расщеплению, то содержание этих веществ служит лишь косвенным свидетельством активности ПОЛ. Более устойчивыми, чем перекиси, продуктами развития радикальных процессов ПОЛ являются вторичные (конечные) соединения, в частности МДА и ШО. После лечения отмечается тенденция к снижению содержания этих молекул (на 7,11% и 2,21% соответственно в плазме крови: на 4,7% и 11,44% - в эритроцитах), что можно расценить, как уменьшение активности перекисного окисления

липидов в мембранах клеток.

Как указывалось ранее, у пациентов с НЦА и хронической инсомнией до лечения отмечалось нарушение целостности и структурного состояния мембран клеток. Как видно из таблицы 13, после проведенного лечения с использованием СКЭНАР-терапии достоверно снижается концентрация ВЭГ (на 28,08%), что свидетельствует об уменьшении проницаемости мембран и восстановлении барьерной функции клеток.

Во второй исследуемой группе после проведенного лечения увеличилось содержание антиоксидантных ферментов. Концентрация СОД составила 2,7 ед./мг Нв, что приближается к значению в контрольной группе, а содержание каталазы - 32,6 нмоль  $H_2O_2$ /мг Нв, что превышает этот показатель у здоровых лиц. Концентрация ЦП практически не изменяется. Можно отметить, что электроимпульсная терапия повышает антирадикальную защиту организма, действуя в первую очередь на клеточные ферменты (таблица 14).

Таким образом, полученные результаты указывают, что СКЭНАР-терапия восстанавливает и усиливает антиоксидантную защиту у исследуемых пациентов, практически не влияя на процессы образования свободных радикалов.

Таблица 13

Динамика биохимических показателей в плазме крови пациентов под влиянием СКЭНАР-терапии. ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
СПА, ед./мл	3,66±1,21	3,65+0,92 (-0,3%)
ВЭГ, мкмоль/л	6,84+0,42	4,92+0,21 (-28%)*
ЦП, мкмоль/л	1,08+0,63	1,09+0,81 (+0,9%)
Каталаза, нмоль $H_2O_2$ /мл	10,21+2,53	11,12+3,11 (+9%)
ЦИКусл. ед./100 мл	101,7+5,3	83,9+4,1 (-17%)

Примечание: \* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю в своей группе.

Таблица 14

Динамика интенсивности ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах пациентов под влиянием СКЭНАР-терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
ДК, нмоль/мг Нв	5,12+0,42	5,46+0,51 (+6%)
МДА, нмоль/мг Нв	4,47+0,32	4,26±0,22 (-4,7 %)
ШО, отн. ед./мг Нв	1,05+0,11	0,93+0,13 (-11%)
СОД, ед./мг Нв	2,35+0,82	2,7+0,61 (+15%)
Каталаза, нмоль $H_2O_2$ /мг Нв	23,88+0,62	32,59+0,83 (+36,5%)*

Примечание: \* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю в своей группе.

Как говорилось ранее, у пациентов с НЦА и хронической инсомнией до лечения отмечалось нарушение целостности и структурного состояния мембран клеток. Динамика показателей, оценивающих состояние мембран, в

группе пациентов, принимавших СКЭНАР-терапию, указывает на уменьшение проницаемости мембран и восстановление барьерной функции клеток.

Под действием данного метода лечения достоверно улучшаются белок-липидные взаимодействия ( $F_3 / F_M$  (282), отн. ед.) в мембранах эритроцитов, что может привести к восстановлению функции клеток. У пациентов второй группы после терапии отмечается повышение эластических свойств эритроцитов ( $F_{372} / F_{393}$  (334, 282), отн. ед.), что способствует улучшению микроциркуляции (таблица 15).

Таблица 15

Динамика показателей, характеризующих структурное состояние мембран эритроцитов у пациентов под влиянием СКЭНАР-терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения
$F_3 / F_M$ (334), отн. ед.	0,63±0,10	0,67±0,10(+6%)
$F_3 / F_M$ (282), отн. ед.	1,01 ±0,06	1,12±0,07(+11 %)*
$F_0 - F / F_0$ ( $\Delta F$ ), отн. ед.	0,14±0,04	0,15±0,09(+7%)
$F_{372} / F_{393}$ (334), отн. ед.	1,15±0,1	1,10±0,12 (-4%)
$F_{372} / F_{393}$ (282), отн. ед.	1,26±0,21	1,18±0,13(-6%)

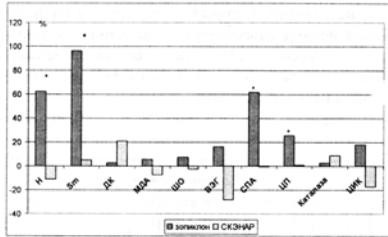
Примечание: \* -  $P < 0.05$  по отношению к показателю в своей группе.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о высокой распространенности нарушений сна среди лиц, профессиональная деятельность которых связана с депривацией сна, (в частности, врачей бригад скорой помощи).

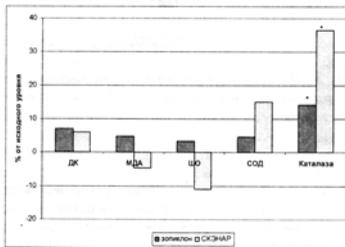
Результаты исследования показали, что терапия, направленная на восстановление сна, приводит к уменьшению клинических проявлений НЦА. В большей степени это наблюдалось после СКЭНАР-терапии. Однако, при практически одинаковом клиническом эффекте лечения инсомнии в исследуемых группах пациентов, изменения в системе ПОЛ/АОС неравнозначны.

При нормализации сна в группе пациентов, принимавших зопиклон, увеличивается скорость генерации активных кислородных метаболитов, приближаясь к значениям контрольной группы. Несколько повышается уровень продуктов ПОЛ. После лечения у больных отмечено повышение активности каталазы и достоверно - церулоплазмينا. Отрицательным моментом при лечении зопиклоном является усугубление имеющихся структурных изменений мембран эритроцитов.

СКЭНАР-терапия нормализует практически все субъективные характеристики сна, уменьшает клинические проявления нейроциркуляторной астении и обладает антиоксидантным эффектом, восстанавливая активность клеточных антирадикальных ферментов, СОД и достоверно каталазы (рисунок 1,2).

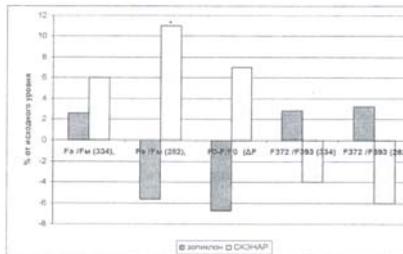


**Рисунок 1.** Динамика показателей ПОЛ/АОС плазмы крови под влиянием лечения (\* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю до лечения)



**Рисунок 2.** Динамика показателей ПОЛ/АОС эритроцитов под влиянием лечения (\* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю до лечения).

Перспективным является дальнейшее изучение комбинации используемых нами методов лечения, а также разработка новых подходов в терапии, направленных не только на достижение клинического эффекта, но и на коррекцию окислительного стресса у пациентов с НЦА и хронической инсомнией. Такой подход способствует повышению эффективности проводимой терапии и имеет профилактическое направление, препятствуя развитию органической патологии у больных с функциональными нарушениями вегетативной нервной системы.



**Рисунок 3.** Изменение структурного состояния и целостности мембран эритроцитов под влиянием лечения (\* -  $P < 0,05$  по отношению к показателю до лечения).

### **Выводы.**

1. Профессиональная деятельность врачей скорой помощи, связанная с депривацией сна у в 51,7% случаев приводит к развитию инсомнических расстройств, при этом у 23,7% пациентов отмечается хроническая инсомния, требующая лечения:
  - среди мужчин инсомнические расстройства встречаются в 44% случаев, среди женщин - в 59% ( $P < 0,05$ );
  - у врачей скорой помощи с хронической инсомнией НЦА встречается в 90,1% случаев.
2. У больных НЦА в сочетании с хронической инсомнией отмечается достоверное снижение генерации АКМ (Н - на 42%, Sm - на 45%), угнетение антиоксидантной защиты эритроцитов (достоверное понижение активности СОД на 27% и каталазы на 21%), а также нарушение архитектуры мембран эритроцитов ( $F_o-F/F_o$  - снижение на 18,5%,  $P < 0,05$ ) - по сравнению с контрольной группой.
3. Применение зопиклона у больных НЦА с хронической инсомнией приводит к восстановлению сна (в большей степени интра- и постсомнических расстройств), уменьшению проявлений астеноневротического синдрома. Отмечается достоверное увеличение спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, повышается антирадикальная защита организма (достоверно увеличены активность церулоплазмينا на 25,7% и каталазы эритроцитов на 14,2%, от исходного уровня). Отмечается тенденция к ухудшению показателей структурного состояния мембран эритроцитов.
4. СКЭНАР-терапия достоверно улучшает все субъективные характеристики сна, приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений НЦА. Повышается активность клеточных антиоксидантных ферментов: СОД - до 2,7 ед./мг Hb; достоверно каталазы - до 32,59 нмоль  $H_2O_2$ /мг Hb, что превышает контрольный уровень на 32%.
5. СКЭНАР-терапия достоверно снижает содержание ВЭГ (на 28 %) и микровязкость белок - липидных контактов ( $F_э/F_m$  (282) повышается на 11%), улучшая структурное состояние и целостность мембран эритроцитов.

### **Практические рекомендации.**

1. Рекомендовано применение зопиклона при хронической инсомнии (интра- и постсомнических расстройствах) у больных нейроциркуляторной астенией с целью уменьшения клинических проявлений заболевания, улучшения качества жизни, восстановления окислительного баланса.
2. Рекомендовано применение СКЭНАР-терапии при хронической инсомнии (пресомнических расстройствах) у больных НЦА, что вызывает восстановление сна, уменьшение симптомов заболевания, восстанавливает антиоксидантную защиту организма.
3. Рекомендовано применение СКЭНАР-терапии при нейроциркуляторной

астении по общерегулирующим методикам: «три дорожки и 6 точек на лице» и «воротниковая зона, лоб, надпочечники». Частота воздействия - 60 Гц, энергия воздействия — комфортная. Курс лечения - 10 процедур через день.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации.**

1. «Профессиональная» инсомния у врачей скорой помощи и ее коррекция имованом // Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2002. С.445. (соавт. Тараканов А.В., Аносова А.Ю.).
2. Антагонисты кальция - «универсальные» препараты в практике врача скорой помощи // Материалы II съезда кардиологов Южного федерального округа, 2002, С.357. (соавт. Тараканов А.В., Кушнарв В.Г., Лось Е.Г., Карташова Н.В., Соболева М.С., Головина Т.И., Рыжкова Е.С.).
3. Информационные методы лечения на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. 2002. №2. С.50. (соавт. Тараканов А.В., Гринберг Я.З., Милютина Н.П., Карташова Н.В., Лось Е.Г., Шванке И.Э., Пулкова Н.В.).
4. Лечение инсомнии имованом и СКЭНАР-ом // СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза. 2002. №8. С.76-80. (соавт. Тараканов А.В., Милютина Н.П.).
5. Free-radical mechanism of stress and adaptation for the patients chronic calculous cholecystitis // Психофармакология и биологическая наркология. 2004. №2. С.743-744. (соавт. Шустанова Т.А., Встивовская Е.А., Буриков А.А.).
6. Инсомнические расстройства у врачей скорой помощи, 1 сообщение //Скорая медицинская помощь. 2007. № 1. С.76-80. (соавт. Тараканов А.В.).
7. Динамика процессов перекисного окисления липидов при лечении хронической инсомнии у врачей скорой помощи // Вестник Волгоградского медицинского университета - подана в печать, (соавт. Тараканов А.В.).