



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015132819, 06.08.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.08.2015Дата регистрации:
30.01.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.08.2015

(45) Опубликовано: 30.01.2017 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, ГБОУ
ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава
России, отд. защиты объектов ИС

(72) Автор(ы):

Бородин Николай Валериевич (RU),
Костенко Ирина Игоревна (RU),
Лышова Ольга Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н.
Бурденко" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Андреев П.В.Клинико-патогенетическое значение оценки
вариабельности ритма сердца у больных
гипертонической болезнью: дисс. канд.,
Екатеринбург, 2007, 148 с. RU 2289442 C1,
20.12.2006. Тришкина Н. Н., Взаимосвязь
нарушений сна, тревожно-депрессивных
расстройств и дисфункции эндотелия при
гипертонической болезни, Кемерово, 2009,
с. 23. Лышова О. (см. прод.)(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСА У МУЖЧИН С СИНДРОМОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, терапии. Во время сна выполняют краткосрочную назальную неинвазивную вспомогательную респираторную поддержку постоянным положительным давлением воздуха (пСРАР) в течение не менее 4 часов каждую ночь. При этом до и на фоне пСРАР проводят ВСП, определяя величины очень низкочастотных (VLF) и низкочастотных колебаний (LF) ритма сердца. Считают

достигнутым снижение избыточного симпатического влияния на сердце при снижении VLF и LF в 4 раза и более от исходных значений. Способ позволяет быстро скорректировать вегетативный дисбаланс у мужчин при сочетании артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, устраняя избыточное симпатическое влияние на сердце, повышая насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом. 4 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

В. и др., Динамика обструктивных и центральных апноэ во сне под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки, Врач-аспирант, 2015, N1, 142-148, подписано в печать

01.02.2015. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации, Москва, 2013, 64 с.

R U 2 6 0 9 0 5 1 C 1

R U 2 6 0 9 0 5 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2015132819, 06.08.2015**

(24) Effective date for property rights:
06.08.2015

Registration date:
30.01.2017

Priority:

(22) Date of filing: **06.08.2015**

(45) Date of publication: **30.01.2017** Bull. № 4

Mail address:

**394036, g. Voronezh, ul. Studencheskaya, 10, GBOU
VPO VGMU im. N.N. Burdenko Minzdrava Rossii,
otd. zashchity obektov IS**

(72) Inventor(s):

**Borodin Nikolaj Valerievich (RU),
Kostenko Irina Igorevna (RU),
Lyshova Olga Viktorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

Voronezh state medical university (RU)

(54) **METHOD OF VEGETATIVE IMBALANCE CORRECTION FOR MEN WITH OBSTRUCTIVE APNEA-HYPOPNEA SYNDROME COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to cardiology, therapy. During sleep, brief nasal non-invasive auxiliary respiratory support with constant positive air pressure (nCPAP) is provided for at least 4 hours every night. Before and at the background of nCPAP, HRV is run to define very low frequency (VLF) and low frequency (LF) variability of heart rate. Excessive sympathetic influence on heart is

considered reduced upon decrease of VLF and LF by 4 times or more.

EFFECT: fast correction of vegetative imbalance for men with combined arterial hypertension and obstructive apnea-hypopnea syndrome by elimination of excessive sympathetic influence on heart and increased saturation of arterial blood haemoglobin with oxygen.

4 tbl, 1 ex

RU 2 609 051 C1

RU 2 609 051 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, терапии.

Артериальная гипертензия (АГ) и синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) часто встречаются у мужчин. Сочетание данной патологии способствует развитию вегетативного дисбаланса, который проявляется избыточными симпатическими влияниями на сердце. Это повышает риск развития фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти. Нарушение вегетативной регуляции можно оценить с помощью спектральных показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) или компонентов структуры ритма. К ним относятся: VLF (от английского very low frequency – компонент очень низких частот, единица измерения – ms^2); LF (от англ. low frequency – компонент низких частот, единица измерения – ms^2); HF (от английского high frequency – компонент высоких частот, единица измерения – ms^2); индекс централизации, который рассчитывают по формуле: $VLF/(LF+HF)$. Однако способы коррекции вегетативного дисбаланса при сочетании АГ и СОАГС изучены недостаточно.

Существует способ коррекции вегетативного баланса организма спортсменов [Петров К.Б., Коренева С.Н., патент № 2373975 от 05.08.2008]. Способ основан на регистрации показателей ВРС в покое и после умственного нагрузочного стресс-теста. При выявлении парасимпатического тонуса в покое производят воздействие на глаза красными или оранжевыми волнами видимого спектра. При выявлении состояния вегетативного равновесия или симпатического тонуса – волнами зеленого или синего спектра. Сеансы воздействия цветом от аппарата «АПЭЖ» осуществляют ежедневно, с частотой импульса света $9,2 \pm 0,2$ Гц, длительностью 5-6 с, попеременно на каждый глаз в течение 8 минут в первую половину дня после утренней тренировки, курсом 10 процедур, ежедневно.

Известно лекарственное средство и способ лечения вегето-сосудистой дистонии, синдрома головокружения различного генеза и кинетозов [Эпштейн О.И., патент № 2542453 от 21.07.2010]. Показано, что использование данного средства, приготовленного по гомеопатической технологии, оказывает смещение вегетативного баланса в сторону парасимпатического отдела по данным показателей ВРС. Применение: внутрь по 1-2 таблетке 2-4 раза в день.

Другой способ позволяет уменьшить избыточные симпатические влияния на ритм сердца при лечении больных АГ бетаксололом [Андреев П.В. Клинико-патогенетическое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью: дисс. канд. мед. наук: 14.00.06 / Андреев П.В. Место защиты: ГОУВПО «Уральская государственная медицинская академия». Екатеринбург, 2007. 148 с.]. До и после курса лечения проводят анализ показателей ВРС в покое и после активной ортостатической пробы. Бетаксолол назначают внутрь в средней дозе 10 мг в сутки, курсом в течение 4 недель.

Предложен способ лечения эссенциальной АГ у подростков с СОАГС [Мадаева И.М., Бердина О.Н., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Мандзяк Т.В., патент № 2472535 от 03.05.2011]. Для этого на фоне стандартных схем терапии дополнительно проводят во время ночного сна nCPAP-терапию (от англ. nasal continuous positive airway pressure – назальная неинвазивная вспомогательная респираторная поддержка постоянным положительным давлением воздуха) и светотерапию терапевтической оздоровительной лампой. При этом nCPAP-терапию проводят по 10 процедур ежемесячно на протяжении 3 месяцев, продолжительность сеанса 8 часов. Светотерапию проводят 1 раз в день в первый час после пробуждения, продолжительность процедуры 30 минут, курс лечения 10 дней в течение первого месяца терапии. Способ обеспечивает нормализацию уровня артериального давления (АД) за счет коррекции обструктивных нарушений дыхания

во время сна и нормализации системы циркадных ритмов.

Однако эффекты перечисленных выше способов лечения не изучены при избыточной симпатической активности у пациентов при сочетании АГ и СОАГС. Вегетативный дисбаланс, проявляющийся активацией симпатического отдела нервной системы, при АГ и СОАГС патогенетически связан с гипоксией. Поэтому в основе нашего изобретения лежит исследование возможности коррекции избыточных симпатических влияний на сердце с помощью устранения обструктивных нарушений дыхания во время сна и гипоксии у мужчин с АГ.

В аналогичном способе коррекции вегетативного дисбаланса у пациентов с АГ, но без СОАГС [Андреев П.В. Клинико-патогенетическое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью: дисс. канд. мед. наук: 14.00.06 / Андреев П.В. Место защиты: ГОУВПО «Уральская государственная медицинская академия». Екатеринбург, 2007. 148 с.], при лечении бета-адреноблокатором бетаксололом для коррекции вегетативного дисбаланса требуется курс длительностью не менее 4 недель.

Техническим результатом является разработка способа коррекции вегетативного дисбаланса при сочетании АГ и СОАГС у мужчин, позволяющего в короткие сроки устранить храп, уменьшить количество обструктивных нарушений дыхания во сне, уменьшить количество ночных пробуждений, повысить насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, устранить дневную сонливость.

Технический результат достигают следующим образом.

Пациентам мужского пола, страдающим АГ в сочетании с СОАГС, назначают антигипертензивную терапию согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. – Москва, 2013. – 64 с.]. Антигипертензивная терапия включает комбинацию двух препаратов, один из которых из группы диуретиков, второй – из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в дозах, рекомендованных производителем. Дополнительно назначают во время ночного сна назальную неинвазивную вспомогательную респираторную поддержку постоянным положительным давлением воздуха – nCPAP-терапию (от английского nasal continuous positive airway pressure).

Курс nCPAP-терапии выполняют в течение не менее 4 часов каждую ночь, на протяжении не менее 4 ночей. Предложенный способ коррекции позволяет уменьшить исходные значения спектральных показателей ВРС VLF и LF в 4 раза и более, что отражает снижение избыточных симпатических влияний на сердце во время сна.

Способ апробирован на группе из 7 мужчин, пролеченных по предложенной схеме. До и на фоне nCPAP-терапии проводят тестирование и 24-часовое полифункциональное исследование с кардиореспираторным мониторингом во время сна. Тестирование пациентов проводят по батарее тестов, включающей: анкету скрининга синдрома апноэ во сне и балльную оценку субъективных характеристик сна [Вейн А.М. Диагностика расстройств дыхания во сне / А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов // Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – Гл. 8. – С. 127-138] и Эпвортскую шкалу дневной сонливости [Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale // Chest. – 1993. – Vol. 103, № 1. – P. 30-36].

Для диагностики СОАГС проводят 24-часовое полифункциональное исследование с кардиореспираторным мониторингом во время сна на портативном программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-07-АД-3/12Р» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург).

Пациенту устанавливают портативный монитор, который синхронно регистрирует: 12 отведений ЭКГ, АД по двум методам: по тонам Короткова и осциллометрическому методу, второго отведения интегральной реопневмограммы с ЭКГ-электродами и актограмму, а на протяжении сна – ороназальный поток воздуха и сатурацию

5 кислородом гемоглобина артериальной крови.

По ЭКГ анализируют следующие показатели: ритм сердца и его нарушения; среднюю, минимальную, максимальную ЧСС в минуту, выделяя периоды бодрствования и сна; спектральные показатели ВРС в период бодрствования и сна. Среди показателей ВРС анализируют: VLF и LF, отражающие влияние на сердце центрального и периферического

10 звена симпатической нервной системы; HF, отражающего парасимпатические влияния; индекс централизации, отражающий степень воздействия центрального контура вегетативной регуляции.

По данным 24-часового мониторинга АД в период бодрствования и сна анализируют средние значения систолического и диастолического АД, их вариабельность; индекс

15 времени систолической и диастолической гипертензии.

По данным кардиореспираторного мониторинга во время сна анализируют общую продолжительность сна; продолжительность, количество и тип эпизодов апноэ и гипопноэ длительностью 10 секунд и более; индекс апноэ-гипопноэ; минимальное и среднее значение показателей насыщения кислородом гемоглобина артериальной

20 крови; индекс гипоксемии.

Полифункциональную мониторограмму разделяют на периоды бодрствования и сна, начало и окончание которых определяют объективно с учетом характера сигналов, записанных синхронно с датчиков актограммы, реопневмограммы и ЭКГ. Обработку полученных результатов проводят на программном обеспечении «КТ Result 3», версия

25 3.4.206.

Для лечения СОАГС используют аппарат «Somnoblance» (Weinmann, Германия) в автоматическом режиме с увлажнением и подогревом подаваемого воздуха, давление которого снижается на выдохе. Пациент перед сном самостоятельно подготавливает аппарат для nCPAP-терапии, после предварительного инструктажа. Для этого

30 необходимо во встроенный увлажнитель аппарата налить дистиллированную воду до метки максимум; подключить аппарат к сети электропитания; надеть носовую маску, соединенную через специальную трубку с аппаратом. Затем, находясь в носовой маске, необходимо сделать 2 глубоких вдоха и выдоха через нос. Аппарат переходит в режим «плавный старт» с давлением воздуха 4 гПа. Под таким давлением увлажненный и

35 подогретый воздух подается в течение 15 минут. За это время пациент должен лечь в кровать и заснуть. Через 15 минут аппарат автоматически переходит в режим nCPAP-терапии. Сеанс терапии во время сна продолжается в течение 6 часов и более. Утром, после пробуждения, пациент снимает носовую маску и выключает аппарат из сети электропитания.

Мы сопоставили результаты тестирования и 24-часового полифункционального исследования с кардиореспираторным мониторингом во время сна до и на фоне краткосрочной nCPAP-терапии у 7 мужчин с АГ и СОАГС, получающих антигипертензивную терапию. У всех пациентов на фоне nCPAP-терапии по данным

45 тестирования произошло устранение храпа, реже отмечались утренние головные боли, улучшилась субъективная оценка качества сна, уменьшилась выраженность дневной сонливости (табл. 1).

Таблица 1

Результаты анкетного исследования до начала лечения и через неделю терапии

Название анкеты	Суммарный балл	
	До лечения	На фоне лечения
Анкета скрининга синдрома апноэ во сне, балл	5,0	2,0*
Балльная оценка субъективных характеристик сна, балл	14,0	24,0*
Эпвортская шкала дневной сонливости, балл	14,0	7,0*

Обозначения: * – $p < 0,05$ достоверность различий по U-критерию Манна-Уитни.

При анализе результатов кардиореспираторного мониторинга во время сна наблюдалось уменьшение количества обструктивных апноэ и гипопноэ, снижение выраженности ночной гипоксемии, увеличение показателей насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (табл. 2).

Таблица 2

Результаты кардиореспираторного мониторинга во время сна до и через неделю терапии

Параметр	Значение	
	До лечения	На фоне лечения
Индекс апноэ-гипопноэ, в ч	74,0	5,0*
Индекс гипоксемии, в ч	81,0	23,0*
Сатурация кислорода минимальная, %	63,0	79,9*
Сатурация кислорода средняя, %	88,4	92,2*

Обозначения: * – $p < 0,05$ достоверность различий по U-критерию Манна-Уитни.

Согласно показателям ритма сердца, во время сна произошло уменьшение максимальной ЧСС, снижение VLF и LF в 4 раза, снижение индекса централизации в 2 раза за весь период мониторинга (табл. 3).

Таблица 3

Частота сердечных сокращений и спектральные показатели вариабельности ритма сердца до и через неделю терапии

Показатель	Значение	
	До лечения	На фоне лечения
За весь период мониторинга		
Частота сердечных сокращений средняя, уд. в мин	87,0	85,0
VLF, $мс^2$	2637,0	1287,0*
LF, $мс^2$	843,0	572,0*
HF, $мс^2$	123,0	61,0
Индекс централизации	5,2	2,3*
Во время сна		
Частота сердечных сокращений максимальная, уд. в мин	101,0	84,0*
VLF, $мс^2$	5824,0	1350,0*
LF, $мс^2$	1976,0	540,0*
HF, $мс^2$	301,0	96,0
Индекс централизации	2,4	2,1

Обозначения: * – $p < 0,05$ достоверность различий по U-критерию Манна-Уитни.

Результаты мониторинга АД во время сна показали снижение параметров диастолического АД на фоне лечения (табл. 4).

Таблица 4

Результаты мониторинга артериального давления во время сна до и через неделю терапии

Параметр	Значение
----------	----------

	До лечения	На фоне лечения
Параметры систолического артериального давления		
Среднее значение, мм рт. ст.	134,0	128,0
Индекс времени гипертензии, %	86,0	89,0
Вариабельность, мм рт. ст.	12,0	12,0
Параметры диастолического артериального давления		
Среднее значение, мм рт. ст.	76,0	68,0
Индекс времени гипертензии, %	42,0	3,0*
Вариабельность, мм рт. ст.	16,0	9,0*

Обозначения: * – $p < 0,05$ достоверность различий по U-критерию Манна-Уитни.

Пример 1. Пациент П., 37 лет. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, АГ первой степени. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Дислипидемия. Риск 3 – высокий. Хроническая сердечная недостаточность. Ожирение III степени. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна тяжелой степени. Выраженная ночная гипоксемия.

Индекс массы тела $46,5 \text{ кг/м}^2$. Назначение, дополнительно к комбинированной антигипертензивной схеме из двух препаратов – диуретика индапамид 2,5 мг в сутки и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприл 20 мг в сутки, nCPAP-терапии при среднем уровне терапевтического давления воздуха 8,5 гПа, в течение 5 часов 45 минут во время сна, курсом 5 сеансов, у данного пациента оказало следующие эффекты: уменьшение суммарного балла по анкете скрининга апноэ во сне от 5 до 1 балла, улучшились субъективные характеристики сна от 15 до 25 баллов, уменьшилась выраженность дневной сонливости по эпвортской шкале от 13 до 6 баллов.

Результаты кардиореспираторного мониторинга во время сна: снизился индекс апноэ-гипопноэ от 65 до 4 в час и индекс гипоксемии от 55 до 2 в час. Увеличились значения минимальной, от 50,0% до 92,2%, и средней, от 77,9% до 94,3%, сатурации кислородом гемоглобина в артериальной крови.

По данным 24-часового мониторинга АД: уменьшились средние значения систолического – от 147 мм рт. ст. до 134 мм рт. ст., и диастолического АД – от 68 мм рт. ст. до 65 мм рт. ст., снизился индекс времени систолической от 99,0% до 71,0% и диастолической от 16,0% до 3,0% гипертензии, уменьшилась вариабельность систолического от 12 мм рт. ст. до 7 мм рт. ст. и диастолического от 14 мм рт. ст. до 6 мм рт. ст. артериального давления.

Согласно оценке результатов ЧСС и спектральных показателей ВРС во время сна: уменьшилась максимальная ЧСС от 101 до 78 в минуту, в 4 раза снизились VLF от 14154 мс^2 до 2921 мс^2 и LF от 3720 мс^2 до 879 мс^2 , в 2 раза индекс централизации от 3,3 до 1,7 и в 1,3 раза HF от 588 мс^2 до 440 мс^2 . Также в течение всего периода мониторинга наблюдалось снижение среднесуточной ЧСС от 87 до 78 в минуту, уменьшение в 3 раза индекса централизации от 5,9 до 1,9, в 2,6 раз – LF от 794 мс^2 до 310 мс^2 , в 2,5 раза – VLF от 5367 мс^2 до 2140 мс^2 , в 2 раза – HF от 588 мс^2 до 292 мс^2 .

Таким образом, мы разработали новый способ коррекции вегетативного дисбаланса при сочетании АГ и СОАГС у мужчин, получающих антигипертензивную терапию согласно рекомендациям Российского кардиологического общества. Предложенный способ заключается в назначении, дополнительно к антигипертензивной терапии, nCPAP-терапии во время сна и позволяет в короткие сроки, в течение нескольких сеансов лечения, добиться снижения спектральных показателей ВРС, а именно VLF и LF, устранить храп, уменьшить количество обструктивных нарушений дыхания во сне, уменьшить количество ночных пробуждений, повысить насыщение гемоглобина

артериальной крови кислородом, устранить дневную сонливость.

(57) Формула изобретения

5 Способ коррекции гиперсимпатикотонии у мужчин при сочетании артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, получающих антигипертензивную терапию, включающий проведение во время сна краткосрочной назальной неинвазивной вспомогательной респираторной поддержки постоянным положительным давлением воздуха (пСРАР) в течение не менее 4 часов каждую ночь, при этом до и на фоне пСРАР проводят ВСР, определяя величины очень низкочастотных (VLF) и низкочастотных колебаний (LF) ритма сердца, считают достигнутым снижение избыточного симпатического влияния на сердце при снижении VLF и LF в 4 раза и более от исходных значений.

10

15

20

25

30

35

40

45