

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181183132-38>

Респираторные тренировки с гиперкапнической гипоксией — эффективная составляющая комплексной терапии полинейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа

К.В. СМИРНОВ^{1*}, Ю.В. СМИРНОВА¹, В.П. КУЛИКОВ², О.М. НАЗАРКИНА¹

¹КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница», Барнаул, Россия; ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности дыхательных тренировок с гиперкапнической гипоксией в комплексном лечении полинейропатии у детей, обусловленной СД 1-го типа. **Материал и методы.** Обследовали 50 детей, 31 девочку и 19 мальчиков. Критериями включения в исследование было наличие полинейропатии, обусловленной сахарным диабетом 1-го типа. Пациенты разделены две группы: основная — 25 детей в возрасте $12,9 \pm 1,8$ года, которые наряду со стандартной терапией получали курс дыхательных тренировок с гиперкапнической гипоксией, и сравнения — 25 пациентов в возрасте $13,2 \pm 2,0$ года, находившиеся на стандартной терапии. **Результаты и заключение.** Положительная динамика по клиническим и нейрофизиологическим данным отмечалась в обеих группах, более выраженная — у детей после респираторных тренировок. Сделан вывод, что тренировки с гиперкапнической гипоксией оказывают значимый клинический эффект в виде снижения в крови уровня концентрации глюкозы натощак, уменьшения выраженности неврологического дефицита по шкале NIS-LL, увеличения скорости проведения возбуждения по нервам, уменьшения резидуальной латентности при проведении электронейромиографии.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, полинейропатия, гиперкапническая гипоксия.

Respiratory hypercapnic-hypoxic training is an effective component of complex therapy of polyneuropathy in children with diabetes type 1

K.V. SMIRNOV, YU.V. SMIRNOVA, V.P. KULIKOV, O.M. NAZARKINA

Altai Regional Children's Clinical Hospital, Barnaul, Russia; Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Objective. To study the effectiveness of respiratory hypercapnic-hypoxic training in complex treatment of neuropathy due to diabetes type 1. **Material and methods.** Fifty children, 31 girls and 19 boys, were examined. The inclusion criteria were the presence of polyneuropathy, verified on the basis of clinical data and electromyographic changes. The patients were divided into 2 groups: the main group ($n=25$, 15 girls and 10 boys, mean age 12.9 ± 1.8 years ($M \pm SD$)) and the comparison group ($n=25$, 16 girls and 9 boys, mean age 13.2 ± 2.0 years). Patients of the main group, along with standard therapy received respiratory hypercapnic-hypoxic training. **Results.** The positive clinical and neurophysiological dynamics was noted in both groups, with more significant changes in children after respiratory training. **Conclusion.** Hypercapnic exercises significantly contribute to the pathogenetic therapy of diabetes mellitus and polyneuropathy in this disease, have a significant clinical effects reducing serum concentrations of fasting glucose and severity of neurological deficit scores on the NIS-LL, increasing the speed of conduction of excitation through the nerves, reducing the residual latency of EMG activity.

Keywords: diabetes, children, polyneuropathy, hypercapnic hypoxia.

Сахарный диабет 1-го типа (СД) у детей — актуальная проблема современной медицины. Это связано с неуклонным ростом заболеваемости в детской популяции в среднем на 2,82% в год [1]. Особая значимость СД 1-го типа определяется угрозой ранней инвалидизации и значительного ухудшения качества жизни из-за развивающихся осложнений, среди которых особое место занимает диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) с риском развития синдрома диабетической стопы [2]. Ведущая роль в развитии ДПН принадлежит хронической гипергликемии, запускающей многочисленные метабо-

лические и сосудистые нарушения, которые приводят к структурным повреждениям нервов в виде сегментарной демиелинизации и аксональной дегенерации [3]. Ведущая роль в патогенезе ДПН отводится оксидантному стрессу, ведущему к избыточному образованию свободных радикалов, нарушающих функцию эндотелия, что обуславливает снижение эндоневрального кровотока, вызывая эндоневральную гипоксию и развитие ДПН [4, 5]. Кроме того, одним из механизмов развития ДПН у детей при СД 1-го типа может быть изменение уровней нейротрофических факторов в крови, свидетельствующих об истощении

резервных возможностей и демиелинизации нервных волокон [6].

Изложенное выше показывает важность разработки новых эффективных методов терапии, направленных на патогенез развития ДПН. Перспективными в этом отношении могут быть дыхательные тренировки с комбинированным воздействием гипоксии и гиперкапнии (гиперкапническая гипоксия). В недавних исследованиях [7, 8] было показано, что их сочетанное воздействие оказывает максимальный нейропротективный эффект по сравнению с изолированным применением. Одним из механизмов нейропротективной и нейрореабилитационной эффективности гиперкапнической гипоксии является стимуляция ангиогенеза за счет повышения экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [9, 10], что может иметь решающее значение для коррекции повреждений нервного волокна. Доказан и антиоксидантный эффект гиперкапнии [11]. Кроме того, положительные эффекты гиперкапнической гипоксии описаны также у детей при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью [12, 13] и неврите лицевого нерва [14]. Причем ее использование сопровождается не только стабилизацией нарушенных функций, но и улучшением самочувствия, настроения, успеваемости в школе, что в свою очередь положительно влияет на качество жизни детей [15].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности дыхательных тренировок с гиперкапнической гипоксией в комплексном лечении полинейропатии у детей, обусловленной СД 1-го типа.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения Алтайской краевой клинической детской больницы. Под наблюдением находились 50 детей, 31 девочка и 19 мальчиков с СД 1-го типа.

Все пациенты получали базисную болюсную терапию по схеме с применением аналогов инсулина короткого действия новорапид и пролонгированного — левемир при помощи инсулиновых дозаторов Paradigm 722, 712 и 715 («Medtronic Minimed», США), AccuChek Spirit и Combo («Roche Diagnostics GmbH», Германия).

Критериями включения в исследование было наличие ДПН, верифицированной на основании клинических данных и изменений электронейромиографии (ЭНМГ). *Критериями исключения* являлись диабетическая нефропатия, острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз; заболевания печени; гипокортицизм и гипотиреоз; болезни ЦНС и периферической нервной системы, такие как эпилепсия, мигрень, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, невральная амиотрофия, диагностированная у 2 девочек с СД 1-го типа, а также травматическое поражение мозга в анамнезе. Среди других осложнений СД 1-го типа, помимо ДПН, были диагностированы микроальбуминурия у 8% детей в каждой из групп ($p > 0,05$) и непролиферативная ретинопатия — у 16% пациентов основной группы и 12% — группы сравнения ($p > 0,05$).

Методом простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были сформированы группы, сопоставимые по полу и возрасту ($p > 0,05$): основная — 25 больных (15 девочек и 10 мальчиков в возрасте $12,9 \pm 1,8$ года) и сравнения — 25 пациентов (16 девочек и 9 мальчи-

ков в возрасте $13,2 \pm 2,0$ года). Пациенты обеих групп получали стандартную терапию с применением сосудистых (инфузии 2% пентоксифиллина в/в капельно 100 мг/сут, 10 вливаний), нейротрофических (инфузии 20% пирацетама 30—50 мг на 1 кг веса в сутки (10 вливаний), с последующим переходом на *per os* по 400 мг — 2 раза в течение 2 мес) препаратов и витаминов группы В (1,0 мл в/в В₆ и В₁₂, 10 инъекций, с последующим переходом на нейромультивит 1 таблетка в день 20 дней). Дети основной группы наряду со стандартной терапией получали курс дыхательных тренировок с гиперкапнической гипоксией.

Гиперкапническую гипоксию создавали при помощи дыхательного тренажера Карбоник¹. Принцип его действия основан на использовании регулируемого дополнительного объема «мертвого» пространства. Регулировка концентрации газов в альвеолярном воздухе достигается путем перемещения заслонки, что обеспечивает плавное изменение дополнительного объема «мертвого» пространства от 500 до 1000 мл. Все дети тренировались с постоянным значением объема «мертвого» пространства в 500 мл. Тренировки проводили ежедневно по 20 мин в день в течение всего периода госпитализации (14—16 дней).

В исследование углеводного обмена входили следующие параметры: ежедневный контроль состояния гликемического профиля (в 3, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 21 и 24 ч); подсчет средней амплитуды размаха вариабельности гликемии до лечения в 1-е сутки и в конце лечения, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) стандартно при поступлении в стационар.

В табл. 1 представлены показатели ($M \pm SD$) длительности заболевания и содержания HbA_{1c}, который отражает степень компенсации обменных процессов [2—4]. Уровень менее 7,6% (оптимальный) свидетельствует о компенсации обменных процессов, 7,6—9% (субоптимальный) — о субкомпенсации, более 9% — о декомпенсации. По этим показателям группы были также сопоставимы.

Наличие и выраженность ДПН определяли по общепринятым показателям [16]. Оценку нейропатических симптомов (боль, жжение, парестезии, онемение) проводили по шкале количественной оценки жалоб — TSS (Total Symptom Score).

Для количественной оценки неврологического дефицита применяли шкалу NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limbs — шкала нейропатических нарушений в ногах), дающую достаточно объективное представление о степени тяжести поражения нервных волокон, где мышечная сила определяется с помощью сгибания и разгибания в бедренном, коленном, голеностопном суставах и фаланговых суставах пальцев стопы. В норме коэффициент мышечной силы — 0, снижение силы на 25% — 1, на 50% — 2, на 75% — 3, а коэффициент 4 — паралич. Также по шкале NIS-LL оценивали степень снижения коленного и ахиллова рефлексов и болевой чувствительности. Количество баллов суммировали. Общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта тренировок

¹Куликов В.П., Якушев Н.Н. Устройство для создания гипоксической гиперкапнии. Патент РФ на изобретение №2301081/20.06.07. Бюл. №17. Ссылка активна на 30.12.16. Доступно по: <http://bd.patent.su/2301000-2301999/pat/servlet/servlet5f37.html> (регистрационное удостоверение №ФРСР 2009/05033 от 10.06.09).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с СД 1-го типа

Параметр	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Средний возраст, годы	12,9±1,8	13,2±2,0	>0,05
Средняя длительность заболевания, годы	5,0±2,6	5,8±2,1	>0,05
Средний уровень HbA _{1c} , %	10,6±1,1	11,3±1,3	>0,05
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	13,5±3,4	13,0±4,6	>0,05

с гиперкапнической гипоксией. Пациентов без ДПН по данным клинического и ЭНМГ-обследования традиционно относили к стадии ДПН-0. Больных, имеющих ДПН (по данным ЭНМГ) и допустимые 2 балла по шкале NIS-LL, но не предъявляющих каких-либо нейропатических жалоб, — к стадии ДПН-1. К стадии ДПН-2 были отнесены пациенты, у которых выявлялись изменения при ЭНМГ-обследовании, имелись неврологический дефицит по шкале NIS-LL >2 баллов и типичные нейропатические сенсорные феномены. Если ДПН вызывало нарушение социальной и/или трудовой адаптации, говорили о стадии ДПН-3 [3—6, 16].

Для объективной оценки эффективности лечения проводили ЭНМГ в день поступления в стационар и при выписке на 14—16-й день. ЭНМГ регистрировали на аппарате Nicolet EDX (США) по общепринятым правилам [17]. При ЭНМГ исследовали моторные волокна *n. medianus dex. et sin.*, *n. ulnaris dex. et sin.*, *n. peroneus dex. et sin.*, *n. tibialis dex. et sin.*, определяя скорость распространения возбуждения (СРВ в м/с), амплитуду моторного ответа (М-ответ, мВ). По всем моторным волокнам считали резидуальную латентность (РЛ, мс).

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Гипотезу о нормальности распределения проверяли по критерию Шапиро—Уилка. Большинство данных во всех сериях исследования не соответствовало закону нормального распределения, поэтому сравнение между группами проводили по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Статистическая мощность исследования составляла 80% ($\beta < 0,2$). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана $\pm 25/75$ перцентили или среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD).

Законные представители детей перед проведением обследований и лечения давали информированное добровольное согласие на участие. Исследование одобрено этическим комитетом Алтайской краевой клинической детской больницы.

Результаты и обсуждение

Оценка безопасности. В процессе применения гиперкапническо-гипоксических тренировок в комплексном лечении полинейропатии у детей, обусловленной СД 1-го типа, значимые побочные явления не наблюдались. Пациенты не предъявляли жалоб на возникшую слабость, недомогание, снижение аппетита, головную боль, тошноту, сонливость, усиление парестезий и болей в конечностях. В первые 2 дня исследования у больных основной группы сразу после тренировки (в 13.00 ч) регистрировали увеличение концентрации глюкозы в крови в среднем до $15,0 \pm 2,3$ ммоль/л. В группе сравнения в то же время этот показатель составлял $9,6 \pm 4,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). К 18.00 ч концентрация глюкозы в обеих группах не отличалась —

$12,9 \pm 3,2$ и $13,2 \pm 3,7$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно. На 3-й день лечения концентрация глюкозы в 13.00 ч в обеих группах выравнивалась: в основной группе — $9,5 \pm 1,2$ ммоль/л, в группе сравнения — $9,8 \pm 2,3$ ммоль/л ($p > 0,05$). Таким образом, проведенное исследование было безопасным для жизни и здоровья ребенка. Так как ежедневно лечащий эндокринолог находился рядом с пациентом в течение всей тренировки и контролировал процесс, то дети и их родители при анкетировании после выписки отмечали высокий уровень внимания врача к пациенту и более комфортные условия пребывания в стационаре, чем ранее.

Исследование эффективности. Дети обеих групп по показателю уровня гликированного гемоглобина ($10,6 \pm 1,1\%$ в первой группе и $11,3 \pm 1,3\%$ в группе сравнения) находились в состоянии декомпенсации обменных процессов, так как HbA_{1c} был $>9\%$). При исследовании гликемического профиля на фоне лечения достоверно менялся только уровень глюкозы в 8.00 ч: до лечения в основной группе — $13,1$ ммоль/л [10,2; 15,6], в группе сравнения — $12,0$ ммоль/л [8,7; 16,9], после лечения — соответственно $9,2$ ммоль/л ($p < 0,01$) [6,2; 11,8] и $11,7$ ммоль/л [6,8; 15,2]. В остальные часы различия между группами были недостоверны. Тренировки с гиперкапнической гипоксией сопровождались значимым снижением концентрации глюкозы в крови натощак, тогда как в группе сравнения достоверных различий в начале и конце лечения выявлено не было.

У всех детей исследуемых групп уменьшалась вариабельность гликемии за сутки к концу лечения. Однако при сравнении в целом по группе различия были незначимыми. Так, в основной группе средняя амплитуда размаха вариабельности гликемии до лечения составляла $5,5 \pm 2,2$ ммоль/л, а в конце — $3,7 \pm 1,8$ ммоль/л ($p > 0,05$); в группе сравнения — $5,9 \pm 3,4$ и $3,8 \pm 2,8$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

В основной группе 22 ребенка были с ДПН-2, 3 — с ДПН-3. В группе сравнения 23 пациента — с ДПН-2, 2 — с ДПН-3 ($p > 0,05$). В целом по группам частота общей оценки симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) значительно уменьшилась. Количество баллов по шкале TSS до лечения в основной группе составляло $4,5 \pm 2,1$, по его окончании — $1,6 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); в группе сравнения — $5,7 \pm 3,2$ и $2,5 \pm 1,1$ соответственно ($p < 0,05$). Между двумя группами по этой шкале после лечения достоверных различий не было ($p > 0,05$). Однако по шкале NIS-LL после лечения были установлены значимые различия между группами ($p < 0,05$). Так, объективные симптомы неврологических нарушений в основной группе до лечения составляли $5,2 \pm 1,1$ балла, по его окончании — $3,1 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$), в группе сравнения — $6,1 \pm 1,6$ и $4,5 \pm 0,5$ балла соответственно ($p < 0,05$). Стоит отметить, что шкала TSS, основанная на количественной оценке жалоб, более субъективна, чем NIS-LL [16]. Таким образом, уменьшалась степень выраженности проявлений ДПН

с тяжелых и умеренно выраженных до незначительно выраженных и без нарушений, с ДПН 2—3 до ДПН 0—1 [3—6, 16]. После лечения ДПН 0 была диагностирована в 4 случаях в основной группе и в 2 — в группе сравнения ($p < 0,05$), ДПН-1 — в 20 и 18 ($p > 0,05$), ДПН-2 — в 1 и 3 случаях соответственно ($p < 0,05$) и ДПН-3 — только у 2 пациентов группы сравнения, как и до лечения.

Динамика показателей ЭНМГ представлена в табл. 2. В основной группе после дыхательных тренировок отмечалось уменьшение резидуальной латентности периферических нервов, кроме локтевого, и увеличение скорости по всем двигательным проводникам. По срединному нерву латентность уменьшалась на 6%, а скорость увеличивалась на 14%, по больше- и малоберцовому нервам — на 28 и 13% и 26 и 7% соответственно. После лечения произошло увеличение амплитуды М-ответа при стимуляции *n. tibialis* и *n. peroneus* на 29 и 20% соответственно. В группе сравнения также наблюдалось улучшение показателей, но оно было выражено меньше (с меньшим уровнем значимости), чем в основной группе. Так, по моторным аксонам достоверно уменьшилась только резидуальная латентность по *n. peroneus* на 26% и *n. ulnaris* на 2%. После лечения в основной группе регистрировалась большая скорость проведения возбуждения по *n. ulnaris* (9%), тогда как в группе сравнения она снижалась (7%). После лечения в группе сравнения отмечалась положительная динамика СРВ по моторным волокнам *n. medianus* с увеличением на 16%. По амплитудным параметрам достоверных изменений в группе сравнения до и после лечения не было. Таким образом, в основной группе получены более высокие результаты по динамике показателей ЭНМГ.

Сказанное выше может быть проиллюстрировано одним из наших клинических наблюдений.

Больной П., 12 лет. Мальчик болен с 2010 г. (длительность болезни 6 лет). Диагноз: СД 1-го типа, декомпенсация. Осложнения: постинъекционные липодистрофии живота, бедер. Сопутствующий диагноз: диабетическая полинейропатия 2. N2b-TSS (6,0).

Жалобы при поступлении на нестабильный уровень сахара в крови с периодами гипо-, гипергликемии, тянущие боли в руках и ногах, преимущественно ночью, парестезии и зуд в конечностях по типу «перчаток» и «носков».

Анамнез заболевания: манифестация симптомов кетонурии без ацидоза. Длительный период ремиссии (одна инъекция инсулина продленного действия в сутки на 1-м году). Дальнейшее наблюдение регулярное с плановыми госпитализациями 2 раза в год. Течение заболевания с эпизодами гипо-, гипергликемии на фоне нестабильной диеты. До 2012 г. отмечалась компенсация обменных процессов ($HbA_{1c} = 7,2-7,5\%$), в 2012—2013 гг. — субкомпенсация ($HbA_{1c} = 7,8-8,0\%$) и с 2014 г. — декомпенсация ($HbA_{1c} = 9,4-9,6\%$). Проводит регулярный самоконтроль гликемии с ведением дневника, гликемии натощак 5—16 ммоль/л, эпизоды повышения до 21 ммоль/л. Гипогликемии легкие, 3—4 раза в неделю, купируются приемом дополнительных хлебных единиц. Общий анализ крови и мочи без особенностей. Вариабельность гликемии в 1-й день поступления 6,3 ммоль/л. Уровень глюкозы в 8.00 ч — 16,4 ммоль/л. Физическое и половое развитие соответствуют возрасту.

При клиническом осмотре отмечаются сухость кожных покровов, липодистрофии на животе, бедрах, пятна кофейного цвета на ногах, снижение карпорадиальных и ахилловых рефлексов, нарушение чувствительности. При осмотре окулистом выявлена ангиопатия сетчатки по смешанному типу. При проведении ЭНМГ: нейропатия *n. medianus dex. et sin.*, *n. peroneus dex. et sin.*, *n. tibialis dex. et sin.*,

Таблица 2. ЭНМГ нервов нижних и верхних конечностей (двигательная порция) у детей с сахарным диабетом 1-го типа до и после лечения на фоне тренировок с гиперкапнической гипоксией

Нервы	Нервы нижних и верхних конечностей (двигательная порция) (n=50)					
	резидуальная латентность, мс		амплитуда, мВ		скорость распространения импульса, м/с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа						
<i>n. tibialis</i>	3,2 [2,2; 4,0]	2,3* [2,2; 2,7]	10,3 [7,4; 13,0]	13,3** [9,2; 16,9]	42 [36; 46]	47,5* [45; 51]
<i>n. peroneus</i>	3,1 [2,2; 3,5]	2,3* [2,1; 3,0]	4,4 [3,3; 5,8]	5,3** [4,0; 6,3]	45 [43; 48]	48* [45; 50]
<i>n. medianus</i>	2,3 [2,2; 2,5]	2,1* [2,0; 2,2]	8,2 [5,4; 10,1]	8,6 [6,0; 10,8]	50 [37; 60]	57* [55; 60]
<i>n. ulnaris</i>	2,2 [1,3; 2,2]	2,0 [1,3; 2,2]	7,6 [6,5; 8,7]	8,0 [7,2; 8,9]	55 [51; 62]	60** [56; 62]
Группа сравнения						
<i>n. tibialis</i>	2,20 [2; 2,43]	2,30 [2; 3,28]	10,60 [8,98; 15]	11,10 [7,98; 14,9]	43,00 [42; 47]	43,50 [40; 48]
<i>n. peroneus</i>	2,95 [2,1; 3,8]	2,20** [2,1; 3]	4,05 [2,78; 5,38]	3,30 [2,18; 5,3]	48,00 [43,75; 50]	47,00 [42,75; 51]
<i>n. medianus</i>	2,10 [2,1; 2,33]	2,10 [2; 2,2]	7,45 [6,18; 10,43]	8,40 [6,65; 11,7]	47,50 [40; 57]	55,00** [50; 56,25]
<i>n. ulnaris</i>	2,20 [2,1; 2,2]	2,15** [2; 2,2]	7,35 [6,48; 8,6]	7,75 [6,4; 9,15]	58,00 [55,75; 60]	54,00* [51,75; 58]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 25%; 75% квартилей. Отличия достоверны по сравнению с исходным значением: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

аксонального и демиелинизирующего типа. Лечение в стационаре: новорапид: 8 ч, 13 ч, 18 ч — по 6 ЕД, левемир: 8 ч — 12 ЕД, 21 ч — 11 ЕД; инфузии 2% пентоксифиллина в/в капельно 100 мг/сут — 10 вливаний, инфузии 20% пирацетама 1500 мг/сут — 10 вливаний, с последующим переходом на прием *per os* по 400 мг — 2 раза, витамины группы В по 1,0 мл в/в В₆ и В₁₂ — 10 вливаний, диета: стол №9 с учетом хлебных единиц: 6+1/6+1/6+1. Тренировки на аппарате Карбоник проводили ежедневно по 20 мин в день в течение всего периода госпитализации (16 дней) с постоянным значением объема «мертвого» пространства в 500 мл. Проведено обучение в школе диабета. За время пребывания в стационаре состояние ребенка улучшилось, уменьшилась средняя амплитуда размаха вариабельности гликемии до 2,5 ммоль/л, купированы боли и парестезии в конечностях, улучшились показатели ЭНМГ до нормализации по срединным и большеберцовым нервам, а также по малоберцовым с увеличением амплитуды М-ответа и скорости распространения импульса. В день выписки уровень глюкозы в 8.00 ч — 6,6 ммоль/л.

На рисунке показаны параметры М-ответов, при стимуляции *n. medianus dex.*, полученные до и после тренировок с гиперкапнической гипоксией. Из рисунка видно, что после лечения существенно увеличилась скорость проведения возбуждения по *n. medianus dex.* (в 1,7 раза), дистальная латентность уменьшилась в 1,6 раза. Полученные данные подтверждают, что гиперкапническая гипоксия оказывает корригирующее воздействие на проявления ДПН. Причем параметры восстановились до нормальных значений уже через 2 нед после начала терапии.

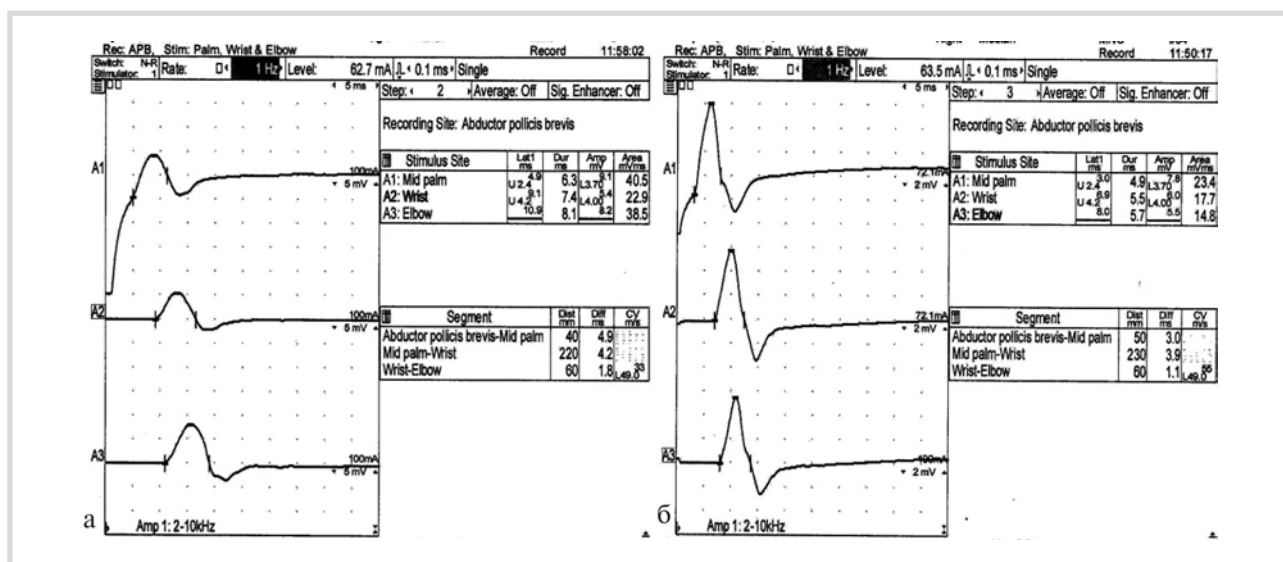
Из данных литературы известно [9, 10], что гиперкапническая гипоксия может увеличивать эндоневральный кровоток за счет стимуляции ангиогенеза и повышения экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов. Вероятно, с этим было связано улучшение нервной трофики и как следствие уменьшение проявления неврологического дефицита и увеличение скорости проведения возбуждения по нервам у детей, использовавших тренировки с гиперкапнической гипоксией в нашем исследовании. Эффект тренировок может быть связан с антиоксидантным эффектом гиперкапнии [11]. В то же время известно [18], что гиперкапническая гипоксия приводит к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательного координационных нарушений.

Описанные эффекты гиперкапнической гипоксии позволили улучшить клинические результаты в виде уменьшения проявлений ДПН по шкале NIS-LL и восстановить или улучшить нейрофизиологические параметры моторных нервов при их электрической стимуляции. Положительная клиническая и нейрофизиологическая динамика отмечалась в обеих группах с более значимыми изменениями у детей после респираторных тренировок.

Должный контроль уровня глюкозы в крови при СД 1-го типа является приоритетным в обеспечении максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН [19]. После 2 нед тренировок с гиперкапнической гипоксией в основной группе произошло снижение концентрации глюкозы натощак.

В современной литературе имеется множество публикаций [3, 4, 20, 21], посвященных применению лекарственных препаратов в лечении ДПН с хорошим клиническим и электрофизиологическим эффектом. Наряду с этим широкое распространение в коррекции ДПН получили бальнео-, фото-, иглорефлексо-, магнитотерапия, гипербарическая оксигенация, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляция [22]. Однако перечисленные выше дополнительные методы имеют противопоказания при декомпенсации метаболизма [22], что ограничивает применение физиотерапевтических воздействий, особенно в стационаре, куда, как правило, поступают пациенты именно в состоянии декомпенсации обменных процессов, как и в нашем исследовании. Тренировки с гиперкапнической гипоксией отвечают всем принципам лечения ДПН при СД 1-го типа у детей: достигаются не только значимая коррекция метаболических нарушений, но патогенетическая направленность, безопасность. Оборудование может быть использовано не

только значимая коррекция метаболических нарушений, но патогенетическая направленность, безопасность. Оборудование может быть использовано не



Данные ЭНМГ у пациента П., 12 лет, после лечения.

а — М-ответ с *m. abductor*; б — М-ответ *m. abductor pollicis brevis* при стимуляции *n. pollicis brevis* и *n. medianus*.

только в стационаре, но также в амбулаторных и домашних условиях. Аппарат доступен для широкого круга потребителей, он недорог и прост в применении.

Ранее мы наблюдали положительный эффект гиперкапнической гипоксии в комплексном лечении периферических поражений лицевого нерва у детей в виде более быстрого клинического эффекта, подтвержденного данными ЭНМГ и шкалой Peds QL [14, 23]. Принципиально новым является возможность использования тренировок на аппарате Карбоник в комплексном лечении ДПН при СД 1-го типа в детском возрасте с получением хороших клинических и результатов ЭНМГ, что уменьшает время пребывания ребенка в стационаре и экономическую нагрузку и обеспечивает более выраженный клинический и нейрофизиологический эффект. Уменьшение объективных неврологических проявлений и значимое улучшение функциональных параметров по периферическим нервам с достоверным эффектом в группе детей, получавших тренировки на аппарате Карбоник, позволяют считать, что гиперкапническая гипоксия не только оказывает самостоятельное воздействие на нервное волокно [9—11], но и усиливает влияние нейротрофических препаратов, потенцируя их эффект.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы: 1) тренировки с гиперкапнической гипоксией вносят значимый вклад в патогенетическую терапию СД 1-го типа у детей, обеспечивая снижение в крови уровня концентрации глюкозы натощак с 13,1 до 9,2 ммоль/л ($p < 0,01$); 2) тренировки с гиперкапнической гипоксией оказывают значимый клинический эффект в лечении СД 1-го типа у детей в виде снижения уровня неврологического дефицита по шкале NIS-LL ($p < 0,05$) и уменьшения степени выраженности проявлений ДПН от тяжелых и умеренно выраженных до незначительно выраженных и их отсутствия ($p < 0,05$); 3) один курс ежедневных 20-минутных респираторных тренировок с гиперкапнической гипоксией на протяжении 14—16 дней позволяет увеличить скорость проведения возбуждения по всем исследованным двигательным нервам конечностей ($p < 0,01$), уменьшить резидуальную латентность по срединному, больше- и малоберцовым нервам ($p < 0,01$), увеличить амплитуду М-ответа по нервам нижних конечностей ($p < 0,05$), что свидетельствует о значимом воздействии гиперкапнической гипоксии на нервное волокно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ширияева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001—2011 гг.). *Сахарный диабет*. 2013;60(3):21-29. [Shiryayeva TYu, Andrianova EA, Suntsov YuI. Dynamics of the main epidemiological indicators of diabetes type 1 in children and adolescents in the Russian Federation (2001—2011). *Diabetes mellitus*. 2013;60(3):21-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-813>
2. Комелягина Е.Ю., Уварова О.М., Анциферов М.Б. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):56-65. [Komelyagina EYu, Uvarova OM, Antsiferov MB. Validation and perspectives of the Russian version of the quality of life questionnaire in patients with diabetic peripheral polyneuropathy. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):56-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2014256-65>
3. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет*. 2007;1:36-41. [Svetlova GN, Kuraeva TL, Khodjamirian NL, Peterkova VA. Results of the use of Thioctacid BV in the treatment of diabetic peripheral sensorimotor neuropathy in children and adolescents with diabetes type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007;1:36-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5913>
4. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Кочетов А.Г. Эффективность тиопепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113:5:36-40. [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA, Kochetov AG. The Effectiveness of thiolapte in diabetic neuropathy (for research ETIHCS). *Journal of neurology and psychiatry im. S.S. Korsakova*. 2013;113:5:36-40. (In Russ.)].
5. Shruti Thakur and Rachana. Antioxidants: Futuristic Therapeutics in the Field of Diabetic Neuropathy. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering Research*. 2013;4(4):313-320. <https://doi.org/10.1002/bit.24657>
6. Афонин А.А., Морозова Н.В., Галкина Г.А., Комкова М.В. Клинико-диагностическое значение нейротрофических факторов при диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков. *Педиатрия*. 2008;87(5):21-25. [Afonin AA, Morozova NV, Galkina GA, Komkova MV. Clinico diagnostic value of neurotropic factors in diabetic peripheral polyneuropathy in children and adolescents. *Pediatrics*. 2008;87(5):21-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5417>
7. Трегуб П.П., Куликов В.П., Беспалов А.Г., Введенский А.Ю., Осипов И.С. Нейропротективная эффективность тренировок с изолированным и сочетанным воздействием гипоксией и гиперкапнией в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;155(3):302-304. [Tregub PP, Kulikov VP, Bepalov AG, Vvedenskiy AYu, Osipov IS. Neuroprotective effectiveness of training with isolated and combined exposure to hypoxia and hypercapnia in the experiment. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013;155(3):302-304. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2145-x>
8. Tregub P, Kulikov V, Motin Y, Bepalov A, Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(2):381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.003>
9. Беспалов А.Г., Трегуб П.П., Куликов В.П., Пиянзин А.И., Белоусов А.А. Роль VEGF, HSP-70 и белка S-100B в механизмах потенцирования гиперкапнией нейропротекторного эффекта гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;2:24-27. [Bepalov AG, Tregub PP, Kulikov VP, Piyanzin AI, Belousov AA. The Role of VEGF, HSP-70 and protein S-100B in the mechanisms of potentiating the neuroprotective effect of hypercapnia and hypoxia. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2014;2:24-27. (In Russ.)].
10. Chuang IC, Dong HP, Yang RC. Effect of carbon dioxide on pulmonary vascular tone at various pulmonary arterial pressure levels induced by endothelin-1. *Lung*. 2010;188(3):199-207. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9234-7>
11. Zakyntinos S, Katsaounou P, Karatza MH. Antioxidants increase the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:62-68. <https://doi.org/10.1164/rccm.200606-842oc>
12. Муллер Т.А., Шилов С.Н., Пуликов А.С. Влияние гипоксически-гиперкапнических тренировок на уровни активации лобной коры головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Фундаментальные исследования*. 2015;1:1864-1868. [Muller TA, Shilov SN, Pulikov AS. Influence hypoxic-hypercapnic training at the level of activation of the frontal cortex the brain in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Fundamental research*. 2015;1:1864-1868. (In Russ.)].
13. Чудимов В.Ф., Куликов В.П., Куропятник Н.И., Бойко Е.А., Шадрин Е.Н., Воронкова Е.И. Применение гипоксически-гиперкапнических тренировок у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью для коррекции проблем школьной дезадаптации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2011;3:

- 36-39. [Chudimov VF, Kulikov VP, Kuropyatnik NI, Boyko EA, Shadrina EN, Voronkova EI. Application of hypoxic-hypercapnic training in children with attention deficit disorder with hyperactivity for the correction of school disadaptation problems. *Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture*. 2011;3:36-39. (In Russ.)].
14. Голенко А.А., Смирнова Ю.В., Смирнов К.В., Куликов В.П. *Опыт применения гиперкапнической гипоксии в комплексном лечении периферических поражений лицевого нерва у детей*. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация»; Ноябрь 26–27, 2015; Санкт-Петербург. Ссылка активна на 30.12.16. [Golenko AA, Smirnova YuV, Smirnov KV, Kulikov VP. *Experience in application of hypercapnic hypoxia in the complex treatment of peripheral lesions of the facial nerve in children*. Materials of scientific-practical conference with international participation «Clinical neurophysiology and neurorehabilitation»; November 26–27, 2015; St. Petersburg. The link is active on 30.12.2016. (In Russ.)]. <http://files.mail.ru/A8ED664E19C1467BAC7A3643CC5ECC49>
 15. Чудимов В.Ф., Куликов В.П., Куропятник Н.И., Бойко Е.А., Воронкова Е.И. Влияние гипоксически-гиперкапнических тренировок на самочувствие, активность, настроение и успеваемость школьников, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе по физкультуре. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2010;8(80):45-50. [Chudimov VF, Kulikov VP, Kuropyatnik NI, Boyko EA, Voronkova EI. The Influence of hypoxic-hypercapnic training on health, activity, mood and academic performance of students assigned to health to special medical group in physical education. *Therapeutic exercise and sports medicine*. 2010;8(80):45-50. (In Russ.)].
 16. Строков И.А. Поздние осложнения сахарного диабета: новые возможности диагностики и лечения. *Вестник семейной медицины*. 2010;1:34-39. [Strokov IA. Late complications of diabetes: new opportunities for diagnosis and treatment. *Bulletin of family medicine*. 2010;1:34-39. (In Russ.)].
 17. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. *Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний: научное издание*. Таганрог: Изд-во Таганрог. гос. радиотехн. ун-та; 1997. [Hecht BM, Kasatkina LF, Samoylov MI, Sanadze AG. *Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases: scientific publishing*. Taganrog: publishing house of Taganrog. state radiotekhn. University press; 1997. (In Russ.)].
 18. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Эффективность тренировок с гиперкапнической гипоксией в реабилитации ишемического повреждения головного мозга в эксперименте. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;2:59-61. [Kulikov VP, Bepalov AG, Yakushev NN. The effectiveness of training with hypercapnic hypoxia in rehabilitation of ischemic brain damage in the experiment. *Bulletin of regenerative medicine*. 2008;2:59-61. (In Russ.)].
 19. Дубинина И.И., Жаднов В.А., Берстнева С.В., Баранов В.В., Азимова Л.В. Мониторинг гликемии, клинико-инструментальные исследования в диагностике диабетической нейропатии. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2015;1:95-101. [Dubinina II, Zhadnov VA, Berstneva SV, Baranov VV, Azimova LV. Monitoring of blood glucose levels, clinical and instrumental studies in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov*. 2015;1:95-101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ2015195-101>
 20. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2010;2:28-32. [Hramilin VN, Demidova IYu, Ignatova OYu. Assessment of the effectiveness of different modes of oral therapy with alpha-lipoic acid painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Diabetes mellitus*. 2010;2:28-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5670>
 21. Турбина Л.Г., Гордеев С.А., Зусьман А.А. Применение антидепрессантов разных фармакологических групп в комплексной терапии болевой формы диабетической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2012.15(3):67-73. [Turbina LG, Gordeev SA, Zusman AA. Use of antidepressants of different pharmacological groups in the complex treatment of painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes mellitus*. 2012;15(3):67-73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>
 22. Зусьман А.А., Турбина Л.Г., Гордеев С.А. Лечение болевой формы диабетической полинейропатии. *Лечащий врач*. 2011;3:12-15. [Zusman AA, Turbina LG, Gordeev SA. Treatment of painful diabetic polyneuropathy. *Doctor*. 2011;3:12-15. (In Russ.)].
 23. Hsieh R, Wu C, Wang L. Correlates of degree of nerve involvement in early Bell's palsy. *BMC Neurol*. 2009;9:22-28. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-22>