

Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция)

Профессор С.В. Котов, профессор И.Г. Рудакова, д.м.н. Е.В. Исакова, к.м.н. Т.В. Волченкова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Диабетическая нейропатия занимает одно из первых мест среди осложнений сахарного диабета наряду с нефропатией и ретинопатией. Клинические проявления нейропатии приводят к ограничению работоспособности, социальной дезадаптации больных, резко снижают качество жизни. Частота поражения периферической нервной системы среди больных сахарным диабетом достигает 20–40% и зависит от возраста больного, длительности заболевания, выраженности нарушения углеводного обмена. Однако прямая зависимость поражения нервной системы от уровня гликемии прослеживается не всегда. Даже на фоне компенсации углеводных нарушений повреждение нервной системы может быть крайне глубоким. Поражение вегетативной нервной системы является предиктором неблагоприятного прогноза, что обуславливает важность как можно более ранней диагностики. Настороженность врачей в отношении автономной нейропатии позволяет назначить патогенетическую терапию на ранних сроках заболевания и тем самым предотвратить тяжелые, часто фатальные осложнения. Проявления автономной нейропатии весьма вариабельны, в зависимости от преобладания определенных симптомов различают сердечно-сосудистую, респираторную, урогенитальную, гастроинтестинальную, судомоторную и другие формы, характеризующиеся нарушением функций отдельных органов и систем как изолированно, так и в разнообразных вариантах. Сердечно-сосудистая нейропатия играет ключевую роль в клинике и прогнозе заболевания как важнейший неблагоприятный фактор.

Ключевые слова: автономная нейропатия, сахарный диабет, клинические проявления, зрительная нейропатия, краниальная нейропатия, туннельные нейропатии.

Для цитирования: Котов С.В., Рудакова И.Г. Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция) // РМЖ. 2017. № 11. С. 822–830.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture)

Kotov S.V., Rudakova I.G., Isakova E.V., Volchenkova T.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Diabetic neuropathy takes one of the first places among complications of diabetes mellitus along with nephropathy and retinopathy. Clinical manifestations of neuropathy lead to a limitation of work capacity, social disadaptation of patients, drastically reduce the quality of life. The incidence of peripheral nervous system damage among patients with diabetes mellitus reaches 20–40% and depends on the patient's age, duration of the disease, and the severity of the violation of carbohydrate metabolism. However, the direct dependence of damage to the nervous system on the level of glycemia is not always observed. Even with the compensation for carbohydrate disorders, damage to the nervous system can be extremely deep. The damage of the autonomic nervous system is a predictor of an unfavorable prognosis, which determines the importance of an early diagnosis. Alertness of physicians towards autonomic neuropathy allows to administer the pathogenetic therapy in the early stages of the disease and thereby to prevent severe, often fatal complications. The manifestations of autonomic neuropathy are variable. Depending on the prevalence of certain symptoms the cardiovascular, respiratory, urogenital, gastrointestinal, sudomotor and other forms are distinguished, with disturbances in the functions of individual organs and systems both in isolation and in various combinations. Cardiovascular neuropathy plays a key role in the clinic and disease prognosis, as the most important adverse factor.

Key words: autonomic neuropathy, diabetes mellitus, clinical manifestations, visual neuropathy, cranial neuropathy, tunnel neuropathies.

For citation: Kotov S.V., Rudakova I.G., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture) // RMJ. 2017. № 11. P. 822–830.

Диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия

Диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия (ДАН) обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), во многом определяет течение заболевания и структуру смертности при сахарном диабете (СД). Частота ее развития достигает 40%, а при длительности СД более 10 лет превышает 65%.

Вегетативные нарушения, возникающие при ДАН, разделяются на органоспецифические и системные. В пределах этих групп можно выделить разнообразные клинические формы ДАН, которые могут проявляться как изолированно, так и в различных комбинациях (табл. 1).

Симпаталгия

Одним из проявлений ДАН, обусловленных нарушением симпатической иннервации и адаптации к боли, является симпаталгия – постоянная составляющая симптоматики различных форм периферической диабетической нейропатии. Достаточно характерные жгучие, разлитые, трудно локализуемые, упорные боли, как правило, занимают центральное место среди жалоб и являются одной из основных причин обездвижения и инвалидизации больных СД.

Сердечно-сосудистые проявления

Сердечно-сосудистые проявления ДАН включают монотонную тахикардию, ортостатическую гипотензию, безболевые инфаркты миокарда, внезапную смерть. Самыми ранними клиническими симптомами сердечно-со-

судистой нейропатии являются отсутствие нормальной ночной брадикардии и потеря дыхательной аритмии, что является признаком поражения вагуса. В дальнейшем развивается симпатическая денервация кардиоваскулярных рефлексов, что вызывает плохую переносимость физических нагрузок. Возможно, из-за гиперчувствительности сердца к циркулирующим катехоламинам развиваются тахиаритмия и неожиданная смерть. Гиперчувствительность сердца также предрасполагает к безболезненному инфаркту миокарда.

Сердечно-сосудистая нейропатия является независимым фактором риска повышенной смертности. Смертность у больных с автономной сердечно-сосудистой нейропатией достигает 25% в ближайшие 5 лет после ее обнаружения. Кроме того, неблагоприятный прогноз может быть обусловлен тем, что у больных с автономной нейропатией, как правило, имеются и другие осложнения СД, повышающие смертность, например безболевой инфаркт миокарда или увеличенный интервал Q–T. В целом, кроме тщательного контроля гликемии, у больных СД нет других

эффективных средств профилактики сердечно-сосудистой автономной нейропатии.

Монотонная тахикардия – частый симптом при СД. В происхождении подобных расстройств основное значение имеет нейропатия парасимпатических нервов, исходящих из системы блуждающего нерва и оказывающих замедляющее воздействие на сердечный ритм. При этом нарушении обычные физиологические воздействия, такие как перемена положения тела, физическая нагрузка, отдых, сон, практически не влияют на частоту пульса, что приводит к быстрому функциональному истощению сердечной мышцы и развитию вторичных сердечно-сосудистых нарушений. Для лечения монотонной тахикардии используют кардиоселективные бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты калия и магния.

Ортостатическая гипотония проявляется снижением показателей артериального давления (АД) на 20–30 мм рт. ст. и более при переходе из горизонтального в вертикальное положение вследствие симпатической эфферентной денервации гладких мышц стенок артерий внутренних органов и конечностей. У больных с тяжелой автономной нейропатией при вставании недостаточно увеличиваются ЧСС и уровень норадреналина в плазме, что вызывает ортостатическую гипотонию.

Клинически явная ортостатическая гипотония является довольно поздно. Больные предъявляют жалобы на эпизоды потемнения в глазах, нечеткость зрения, дурноту, общую слабость, возникающие при принятии вертикального положения. В ряде случаев выраженность ортостатических проявлений вынуждает больных неделями находиться в постели, особенно при неадекватной терапии гипотензивными препаратами или другими провоцирующими гипотонию лекарственными средствами (например, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, нитратами).

Два дополнительных фактора могут усугублять гипотонию у больных с автономной нейропатией: 1) прием пищи драматически снижает АД у больных с первичной автономной недостаточностью и провоцирует ортостатическую гипотонию; 2) инсулин снижает АД только у больных с автономной нейропатией. При этом у некоторых больных эти особенности могут быть весьма выраженными и значительно снижать качество жизни.

Лечение ортостатической гипотонии состоит из 2-х компонентов – нефармакологического и фармакологического.

Нефармакологическое лечение включает следующие меры.

- Обучение больного навыкам не стоять неподвижно и не вставать быстро. Нужно объяснить, что ортостатические симптомы более выражены в утренние часы, после еды, если руки поднимаются выше положения сердца, а также в жару.

- Рекомендовать повышенное потребление соли. У больных с автономной нейропатией может быть нарушен механизм реабсорбции натрия, что можно компенсировать увеличенным потреблением соли.

- Избегать усиления диуреза в положении лежа. У больных с относительной гиповолемией повышен ночной диурез, что ухудшает проявления ортостатической гипотонии по утрам. Ночной диурез можно снизить, если спать с приподнятым головным концом кровати.

- Снизить объем венозного русла. В течение дня больным рекомендуется носить длинные эластические носки

Таблица 1. Классификация ДАН

Форма ДАН	Проявления
Сердечно-сосудистая нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Синусовая тахикардия в покое без синусовой аритмии (фиксированная ЧСС, монотонная тахикардия) • Плохая переносимость физических нагрузок • Безболевая ишемия миокарда (безболевой инфаркт) • Ортостатическая гипотония • Внезапная остановка сердца (вегетативная денервация), неожиданная смерть
Респираторная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Апноэ во сне • Нарушение реакции бронхов на холодный воздух • Нарушение кашлевого рефлекса
Судомоторная нейропатия (нарушение работы потовых желез)	<ul style="list-style-type: none"> • Гипергидроз или ангидроз (диффузный, локализованный – конечностей, лица) • Ночная потливость, не связанная с гипогликемией • Нарушение терморегуляции (непереносимость жары) • «Вкусная» потливость как реакция на определенные продукты
Урогенитальная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая цистопатия (атония мочевого пузыря, гипо- или гиперрефлексия детрузора) • Эректильная дисфункция • Нарушение эякуляции (ретроградная с бесплодием) • Диспареуния, сухость слизистой влагалища
Гастроинтестинальная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Дискинезия пищевода • Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм) • Нарушение моторики кишечника (диарея, запоры, недержание кала) • Диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря) • Аноректальная дисфункция (недержание кала)
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Потеря предвестников гипогликемии
Нарушение зрачковых реакций	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение диаметра зрачка • Снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка • Замедление реакции зрачка на свет • Нарушение сумеречного зрения
Нарушение симпатической иннервации	Симпаталгия

или чулки, плотно сдавливающие поверхностные вены ног. Из-за диабетической нейропатии не каждый больной диабетом может это применить. Поскольку наибольшее скопление венозной крови отмечается в нижней части живота, то можно использовать плотные брюшные бандажи, может быть, даже в первую очередь.

- Перед сном плотные эластические носки или чулки следует снимать (в положении лежа), в противном случае стимулируются ночной диурез и гипертензия.

- Провоцирующим ортостатические расстройства действием обладают факторы, повышающие внутригрудное и внутрибрюшное давление (натуживание при запорах, подъем тяжестей, изометрические нагрузки), перегревание, алкоголь, малоподвижный образ жизни, постельный режим – всего этого следует избегать.

Фармакологическое лечение может быть добавлено к нефармакологическим мерам, если последние оказываются недостаточно эффективными. При этом следует иметь в виду, что целью лечения является не нормализация АД, а только устранение симптомов ортостатической гипотонии. К таким препаратам относятся кортикостероид флудкортизон с выраженной минералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью, а также альфа-адреномиметик мидодрин.

Лечение флудкортизона ацетатом (в виде таблеток, 100 мкг) начинают обычно с небольшой дозы, 100 мкг/сут, постепенно повышая до 200 мкг/сут при необходимости. Небольшая прибавка в весе и пастозность голеней на фоне этого лечения – не повод для отмены или снижения дозы препарата. Параллельно могут развиваться и угрожающие здоровью побочные эффекты в виде гипокалиемии, гипертензии в положении лежа или отека легких, что требует тщательного наблюдения за больными, получающими минералокортикоиды. Минералокортикоиды неэффективны, если больной не потребляет повышенного количества соли – до 2 г/сут – с основными приемами пищи. Также следует заметить, что в инструкции к препарату показание «ортостатическая гипотония» не указано.

Ранее применявшийся для лечения альфа-адреномиметик мидодрин в настоящее время недоступен.

Внезапная смерть – наиболее драматичное проявление ДАН. Ее причинами могут стать нарушениями сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне.

Объективная диагностика сердечно-сосудистых проявлений диабетической нейропатии основана на выявлении парасимпатической или симпатической вегетативной недостаточности в кардиоваскулярной системе. Диагноз кардиоваскулярной автономной нейропатии можно поставить на основании легко проводимых простых и достаточно информативных тестов (табл. 2). Следует заметить, что какой-либо один из описанных в таблице тестов не позволяет надежно диагностировать автономную сердечно-сосудистую нейропатию, но в комплексе они дают достаточно точную оценку.

Наиболее надежным критерием является циркадный индекс (ЦИ), вычисляемый на основе данных холтеровского мониторирования ЭКГ. У здоровых лиц от 3-х лет и старше значение ЦИ не имеет существенных возрастного-половых различий и составляет 1,24–1,44 (нормальный циркадный профиль ЧСС). Признаки вегетативной денервации возникают при ЦИ <1,2, усиление чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям – при ЦИ >1,47. У больных СД с тотальной вегетопатией разница между

дневной и ночной ЧСС значительно снижается, что отражает пониженный ЦИ, например до 1,12. У больных с изолированным поражением парасимпатического звена регуляции также отмечается значительное снижение ЦИ, который в еще большей степени понижается при прогрессировании поражения вплоть до полной вегетативной блокады.

Тест «глубокое дыхание», проба Вальсальвы, тест «R-R 30–15» предназначены для оценки состояния парасимпатического отдела, ортостатическая проба (тест Шеллонга), проба с изометрической нагрузкой – для оценки симпатического отдела ВНС. Для оценки показателей тестирования используют шкалу, в которой нормальные значения равны 0 баллов, промежуточные – 1 баллу, патологиче-

Таблица 2. Исследование автономных сердечно-сосудистых функций

Тип исследования	Показатели
Циркадный индекс (ЦИ)	Вычисляется на основе данных холтеровского мониторирования ЭКГ. Оцениваются: среднесуточные параметры ЧСС; средние значения дневной и ночной ЧСС; вычисляется разница между дневным и ночным значениями R–R-интервалов; ЦИ – отношение средней дневной и ночной ЧСС (норма 1,24–1,44)
Ортостатическая проба (тест Шеллонга, основан на повышении тонуса симпатического отдела ВНС при переходе из горизонтального положения в вертикальное, что предотвращает падение АД за счет вазоконстрикции)	<ul style="list-style-type: none"> • Измерить пульс (ЧСС) и АД после нахождения больного в течение 10 мин в горизонтальном положении, а затем через 3 мин – в положении стоя • Высчитать разницу измеренных параметров лежа/стоя • Нормальная реакция: систолическое АД –15 до 0 мм рт. ст., диастолическое АД –5 до 5 мм рт.ст., ЧСС 0–20 уд./мин
Тест «глубокое дыхание», в котором вычисляют коэффициент синусовой аритмии (КСА)	<ul style="list-style-type: none"> • Больной должен глубоко дышать (6 вдохов в минуту) во время непрерывного мониторирования ЧСС • Измеряется самый длинный R–R-интервал во время выдоха (R–Rвд) и самый короткий R–R-интервал во время вдоха (R–Rвдох) • Высчитывается средняя по 6 дыхательным циклам: $КСА = R-R_{вд} / R-R_{вдох}$ • Норма $\geq 1,2$
Проба Вальсальвы (основана на повышении симпатического тонуса во время форсированного выдоха с последующей компенсаторной брадикардией в период отдыха)	<ul style="list-style-type: none"> • Используется 6–12 мл шприц, соединенный с тонометром • Больной через шприц нагнетает в тонометре давление 40 мм рт. ст. в течение 15 с, и в это время измеряется ЧСС. Эту процедуру повторяют 3 раза. При этом следует следить, чтобы давление нагнеталось легкими, а не ртом • Измеряют самый короткий R–R интервал в период напряжения (R–Rнапр) и самый длинный R–R интервал в период отдыха (R–Rотд) • Коэффициент Вальсальвы = $R-R_{отд} / R-R_{напр}$ • В норме коэффициент Вальсальвы $\geq 1,4$
Тест «R–R 30–15» (основан на повышении симпатического тонуса с учащением сердечных сокращений при вставании с последующим его урежением)	Производится вычисление отношения кардиоинтервала R–R на 30-м сердечном сокращении к кардиоинтервалу R–R на 15-м сердечном сокращении с момента начала вставания в ортостатической пробе
Проба с изометрической нагрузкой (основана на повышении тонуса симпатического отдела ВНС в ответ на физическую нагрузку)	Больному измеряют АД и максимальное значение показателей динамометра для руки, после чего больной в положении сидя в течение 3 мин удерживает 30% максимального значения динамометра. АД измеряется на 3-й минуте теста

ские – 2 баллам (табл. 3). Суммарный балл оценки по 5 стандартным тестам может колебаться от 0 до 10 баллов. ДАН диагностируется при значении выше 5 баллов.

Желудочно-кишечные проявления

Желудочно-кишечные расстройства, обусловленные ДАН, проявляются дисфункцией различных отделов ЖКТ – моторики, секреторной деятельности и абсорбции.

Нарушение моторики пищевода при детальном обследовании выявляются у 75% больных СД. Моторная дисфункция проявляется в нарушении перистальтической активности с двойными и тройными пиками сокращения или другими нарушениями перистальтики, а также в слабости нижних отделов сфинктера пищевода. Дисфункция пищевода настолько характерна для автономной нейропатии, что ее отсутствие у больного с гастроинтестинальными нарушениями служит поводом для поиска других, кроме СД, причин нарушения функции кишечника. Нарушения моторики пищевода проявляются дисфагией, неприятными ощущениями за грудиной и жжением в области сердца. Хотя у ряда больных дисфункция пищевода бывает бессимптомной и выявляется только инструментально. При дисфункции пищевода особую осторожность нужно проявлять при назначении бисфосфонатов (используемых в лечении остеопороза), т. к., задерживаясь в пищеводе, они вызывают изъязвление, перфорацию, кровотечение пищевода и медиастинит.

Диабетический гастропарез обнаруживают у 25% больных диабетом. Задержка опорожнения желудка (гастропарез) вызывает тошноту, рвоту, раннее насыщение, вздутие живота после еды, боли в эпигастрии и анорексию. Задержка всасывания пищи создает проблемы в подборе сахароснижающей терапии, поскольку сопровождается непрогнозируемым повышением или снижением гликемии.

С внедрением электрогастрографии удалось установить, что при диабетической гастропатии наблюдаются аритмия, тахикардия, брадикардия, пилороспазм и гипомоторика. Органические поражения проявляются гастропарезом, антральной дилатацией и обструкцией, образованием язв, воспалением и формированием безоара (иноородного тела в желудке).

Верификацию гастроинтестинальных симптомов, отражающих поражение верхних отделов ЖКТ, проводят с по-

мощью инструментальной оценки пассажа жидкости. Тесной корреляции между объективными данными и субъективными симптомами не наблюдается, особенно если они выражены умеренно. При этом следует проводить дифференциальную диагностику с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также раком желудка.

В случае гастроинтестинальной автономной нейропатии следует избегать диеты с повышенным содержанием пищевых волокон, поскольку они задерживают опорожнение желудка и приводят к образованию плотных каменистых пищевых масс в желудке (безоаров).

При гастропарезе эффективны антагонисты дофамина, метоклопрамид (10–30 мг за 1 час до еды и перед сном) или домперидон (20–40 мг за 1 час до еды и перед сном), причем у последнего меньше побочных эффектов и его можно назначать при непереносимости метоклопрамида. Показаниями для назначения этих групп препаратов служит комплекс диспепсических симптомов, вызванных:

- замедленным опорожнением желудка;
- желудочно-пищеводным рефлюксом;
- эзофагитом (чувство переполнения в эпигастрии, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота, отрыжка, метеоризм, тошнота, рвота, изжога);
- тошнотой и рвотой функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванными лекарственной терапией или нарушением диеты.

Положительное действие эритромицина при гастропарезе связано с тем, что он активирует рецепторы мотилина, восстанавливая в той или иной степени перистальтику желудка. Он назначается в дозе 250 мг за полчаса до еды.

В рефрактерных к лекарственной терапии случаях гастропареза применяют электростимуляцию желудка – имплантируют лапароскопически или лапаротомически электрический стимулятор в серозную оболочку желудка. Управляют им дистанционно, подбирая такой режим стимуляции, который устраняет симптомы. В случаях безуспешности консервативного лечения гастропареза применяются хирургические методы – гастростома или еюностома.

Энтеропатия характеризуется усилением моторики кишечника и профузными поносами, чаще ночными. Диабетическая диарея встречается у 20% больных СД. Обычно безболезненная, она возникает в ночное время, может сочетаться с недержанием кала и следовать после периода запора. Иногда поносы могут продолжаться часами и сутками, сменяясь запорами. Избыточная потеря жидкости при поносах чревата для больного СД развитием декомпенсации диабета вплоть до диабетической комы. Следует провести обстоятельную дифференциальную диагностику других причин диареи: сорбит в составе специализированных продуктов для больных диабетом, метформин, акарбоза, непереносимость лактозы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия, коллагенозный колит, амилоидоз, карциноид, глюкагонома, гастринома, вилома и продуцирующие простагландин опухоли.

Лечение зависит от выявленных нарушений, сопровождающих диарею. При целиакии и панкреатической недостаточности назначаются безглютеновая диета и панкреатические ферменты соответственно. Возможно лечение антибиотиками, если выявлен избыточный рост кишечной микрофлоры или он не может быть исключен. Гидрофильные диетические добавки могут быть назначены, когда поносы чередуются с запорами, однако их нужно назначать с

Таблица 3. Балльная оценка результатов тестирования сегментарных вегетативных аппаратов в кардиоваскулярной системе по методике D. Ewing

Тесты	Состояние вегетативной нервной системы		
	Норма (0 баллов)	Пограничное состояние (1 балл)	Нарушение функции (2 балла)
Тест Вальсальвы	>1,21	1,1–1,2	<1,09
Глубокое дыхание	>1,16	1,1–1,5	<11,09
Соотношение 30–15	>1,04	1,01–1,03	<1,0
Тест Шеллонга (мм рт. ст.)	<10	11–29	>30
Проба с изометрической нагрузкой (мм рт. ст.)	>16	11–15	<10

осторожностью больным, у которых повышена вероятность образования безоара. Холестирамин в ЖКТ уменьшает содержание желчных кислот, которые могут вызывать раздражение кишечника. Традиционные синтетические опиаты, дифеноксилат или лоперамид обладают хорошим противодиарейным эффектом и могут назначаться на ранних стадиях диабетической диареи. Клофелин при диарее восстанавливает адренергическую дисфункцию, снижая повышенную моторику кишечника. Начальная его доза составляет 0,1 мг 2–3 р./сут, а затем титруется до 0,4–0,6 мг в течение нескольких дней. В последнее время показана эффективность октреотида, в т. ч. пролонгированного, в лечении диабетической диареи, вероятно, через подавление гастроэнтеропанкреатических пептидов, которые предположительно играют определенную роль в патогенезе диареи и электролитных нарушениях в кишечнике (но у некоторых больных симптомы могут ухудшиться, обычно из-за стеатореи). Это очень дорогостоящий препарат, и его назначают, когда другие средства не помогают.

Запоры встречаются у 25% больных СД и в 50% случаев при автономной диабетической нейропатии. Их лечение начинают с регулярной физической активности (например, ходьбы), достаточного потребления жидкости и пищевых волокон. В лечении запоров используются слабительные средства различных групп. Рекомендуется начинать терапию с мягкодействующих слабительных средств растительного происхождения (препараты сены, каскары), местнораздражающих средств (свечи с глицерином). Мягкое и наиболее физиологичное воздействие на процесс опорожнения кишечника оказывают современные комбинированные препараты на основе солей натрия и раствора сорбита, которые не обладают местно-раздражающим действием, а решают проблему в течение 5–15 мин за счет увеличения количества воды, пептизации, разжижения и размягчения каловых масс. Физиологичному освобождению кишечника способствуют растительные препараты (биологически активные добавки к пище), которые содержат комплекс растворимых и нерастворимых пищевых волокон. Первые притягивают к себе воду в просвете кишечника, превращаясь в гель, размягчающий стул. Вторые стимулируют работу кишечника, активизируя перистальтику. Достоинством растительных препаратов является отсутствие привыкания и побочных эффектов. Это особенно важно, учитывая, что длительный прием слабительных средств, особенно активных, может усугубить кишечную дисфункцию, привести к развитию атонии кишечника или усугублению его гипомоторной функции, перерастяжению, иногда с повреждением слизистых оболочек, появлению анальных трещин и геморроидальных кровотечений. Слабительных препаратов, стимулирующих перистальтику кишечника, следует избегать, потому что они могут повреждать мезентериальное нервное сплетение толстого кишечника при длительном применении. При упорных запорах назначают метоклопрамид (10–20 мг за полчаса до еды), поскольку он влияет на гладкую мускулатуру толстого кишечника.

Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки может развиться расстройство физиологического рефлекса коприкации с недержанием кала, как правило, проявляющееся внезапным опорожнением прямой кишки.

Мочеполовые проявления

Ретроградная эякуляция отражает нарушение координации между закрытием внутреннего сфинктера и открытием наружного везикулярного сфинктера в процессе эякуляции. Она проявляется мужским бесплодием, диагностическим признаком служит обнаружение сперматозоидов в моче после эякуляции. Эту сперму можно использовать для искусственного оплодотворения.

Эректильная дисфункция (недостаточная ригидность полового члена для совершения полового акта) у мужчин с СД обычно нейропатического характера, но может быть связана и с психогенными, неврогенными, эндокринными, сосудистыми, лекарственными, возрастными факторами или их комбинацией. Сохранение нормальной утренней эрекции и импотенция, проявляющаяся с определенным половым партнером, указывают на психогенную природу эректильной дисфункции. Проведение специального инструментального исследования, регистрирующего ночные эрекции, объективизирует нарушение эрекции.

При эректильной дисфункции у больных СД необходимо проводить дифференциальную диагностику прежде всего с гипогонадизмом и гиперпролактинемией. Проксимальная артериальная недостаточность легко диагностируется инструментально и может сопровождаться эректильной дисфункцией. Однако хирургическое ее устранение обычно не восстанавливает эректильную функцию.

К препаратам, которые провоцируют эректильную дисфункцию, относятся антигипертензивные, антихолинергические, антипсихотические, антидепрессанты, наркотики, барбитураты, алкоголь и амфетамины. В этом случае необходимо сменить препарат, насколько это возможно. Нейропатическая импотенция обычно, но не всегда, сопровождается другими проявлениями диабетической нейропатии.

Ведущим средством лечения эректильной дисфункции нейрогенной этиологии считается пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа – силденафила цитрат. В результате его действия стимулируется кровоснабжение кавернозных тел полового члена. Больным, у которых препараты оказываются неэффективными, могут быть имплантированы в кавернозные тела пенильные протезы.

Диабетическая дисфункция мочевого пузыря (диабетическая цистопатия) при СД является следствием потери висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря. Неврогенная дисфункция мочевого пузыря чаще наблюдается при СД 1-го типа (40–50%), чем при СД 2-го типа (25%), причем в равной степени среди обоих полов. При СД 1-го типа она развивается примерно через 10 лет болезни и совпадает со временем проявления периферической диабетической нейропатии. В целом распространенность диабетической дисфункции мочевого пузыря составляет 1–3 на 1000 больных СД.

Диабетическая цистопатия вначале проявляется понижением ощущения переполнения мочевого пузыря (обычно в норме оно возникает при накоплении 300–400 мл жидкости), снижением частоты мочеиспускания (до 2–3-х в течение дня и отсутствием ночью, несмотря на полиурию). Позже появляются жалобы на неполное опорожнение мочевого пузыря, слабую струю мочи, удлинение времени мочеиспускания, прерывание струи мочи, что обусловлено постепенной потерей тонуса детрузорной мышцы (стенки мочевого пузыря). Это приводит к неполному опорожнению мочевого пузыря и задержке мочи в нем. В

дальнейшем появляются симптомы подтекания мочи и полного ее недержания. Поскольку только около 25% больных самостоятельно, без наводящих вопросов предъявляют характерные жалобы, врач должен активно опрашивать всех больных с длительным анамнезом болезни, выявляя эти симптомы. Больные с диабетической цистопатией склонны к инфекциям мочевых путей.

Диагностические тесты:

- измерение остаточной мочи (норма <100 мл, а при патологической задержке >200 мл), объем которой легко определяется при УЗИ;
- регистрация частоты и объема мочеиспускания в течение 3-х дней (норма 250–300 мл, а при диабетической цистопатии 500–600 мл);
- урофлоуметрия (от англ. uroflowmetry – «уропотокометрия»): на пике мочеиспускания его скорость в норме составляет >20 мл/с, а при диабетической цистопатии – менее 15 мл/с. При урофлоуметрии ведется графическая запись характеристик струи мочи – максимальная и средняя объемные скорости мочеиспускания, время мочеиспускания, объем выделенной мочи и др.

Диагностическими критериями диабетической цистопатии являются объем остаточной мочи более 500 мл, мочеиспускание с интервалом 6–8 ч и объемом более 600 мл и куполообразная кривая урофлоуметрии с нормальным пиком тока.

Основная цель лечения диабетической цистопатии – устранение повышенного объема остаточной мочи и компенсация пониженных сенсорных ощущений наполнения мочевого пузыря. В результате консервативное лечение заключается в организации мочеиспускания в зависимости от времени, а не от ощущений.

1. Мочеиспускание каждые 4–6 ч.
2. Выполнение мочеиспускания за 3 приема с интервалами 3–5 мин, пока не прекратится выделение мочи. При этом требуется напряжение мышц живота для повышения внутрибрюшного давления.
3. Если объем остаточной мочи превышает 200–300 мл, несмотря на применение вышеуказанных мер, а пик урофлоуметрической кривой снижен, тогда назначают альфа-адреноблокаторы. Заметим, что лечение альфа-адреноблокаторами не рекомендуется проводить длительно.
4. Если объем остаточной мочи превышает 500 мл, рекомендуется катетеризация 1–3 раза в день. В случае бессимптомной бактериурии профилактическая химиотерапия не проводится, она показана только при симптоматической бактериурии.

Если вышеперечисленные методы неэффективны, проводится хирургическая урологическая коррекция – рассечение шейки мочевого пузыря, чтобы уменьшить риск развития уродинамической обструкции.

Нарушения потоотделения

Нарушения потоотделения при СД могут быть локализованными или генерализованными. Сегментарные расстройства (гипо- или гипергидроз) связаны с поражением симпатических образований спинного мозга. Как правило, они локализируются в дистальных отделах конечностей, чаще в местах нарушенной чувствительности и сочетаются с другими вегетативными нарушениями. Автономная судомоторная дисфункция проявляется одновременно бессимптомным ангидрозом конечностей и повышенным по-

тоотделением на теле и лице (центральный гипергидроз). Гипергидроз может быть спровоцирован приемом пищи (пищевая потливость). Судомоторная дисфункция нарушает механизмы терморегуляции тела, что ведет к тепловому шоку и гипертермии.

Потеря предвестников гипогликемии

Потеря симптомов – предвестников гипогликемии может быть проявлением автономной нейропатии, которая затушевывает адренергические симптомы гипогликемии. В результате гипогликемия проявляется неожиданной для больного потерей сознания. Отмечено, что у больных СД по мере увеличения количества перенесенных гипогликемических состояний происходит обеднение клинической картины нейрогликопении (феномен нарушения адаптации к гипогликемии), уменьшается выброс адреналина и глюкагона в ответ на гипогликемию. В результате проявления нейрогликопении, в т. ч. гипогликемическая кома, развиваются более остро, без продромальных астенических и вегетативных расстройств или при их значительном обеднении. Порог развития «вегетативной бури» постепенно повышается, в то время как для нарушения церебральных функций и сохранности сознания остается на прежнем уровне. Строгий и частый самоконтроль гликемии и, возможно, повышение целевых значений гликемии оказывают положительное действие.

Зрительная нейропатия

Причиной развития ишемических невропатий зрительного нерва считается окклюзия мелких артериальных ветвей диска зрительного нерва (при передней невропатии) или ствола нерва (при задней невропатии). Природа ретроульбарного неврита при СД до сих пор не уточнена.

Хиазмальный синдром развивается при локальном поражении хиазмы ишемического или, реже, геморрагического характера, что вызывает зрительные расстройства у больных СД. Наиболее частое проявление острой ишемической невропатии хиазмы – внезапно развивающиеся двусторонний амавроз или амблиопия, сопровождающаяся снижением или отсутствием прямой и содружественной реакции зрачков на свет. Иногда появляется ремиттирующий амавроз с периодами частичного или полного восстановления зрения либо избирательное поражение средних отделов хиазмы с формированием гетеронимной битемпоральной гемианопсии.

Апоплектиформный характер зрительных нарушений (симметричных скотом, гемианопсии) требует проведения дифференциальной диагностики с нарушением мозгового кровообращения в бассейнах средних и задних мозговых артерий. В пользу последнего свидетельствуют сохранность реакций зрачков на свет при освещении слепой части сетчатки целевой лампой, данные нейровизуализации (КТ, МРТ).

Краниальная нейропатия

Краниальные нервы поражаются очень редко (0,05%), в основном у лиц пожилого возраста с длительным течением диабета. При этом преимущественно вовлекаются зрительный (II), глазодвигательный (III), отводящий (VI), лицевой (VII), тройничный (V) или слуховой (VIII) нервы, а также может развиваться множественная краниальная мононейропатия (МНП).

У больных СД сравнительно часто встречаются глазодвигательные нейропатии как в форме МНП, так и (чаще) в

форме множественных краниальных невропатий. Из всех случаев параличей глазодвигательных мышц 25% обусловлены диабетической невропатией. У больных СД наблюдается преимущественно острое и подострое развитие глазодвигательных расстройств, которое сочетается с болевыми проявлениями в области лица, обусловленными поражением ветвей тройничного нерва.

Своеобразной формой множественной МНП черепных нервов является синдром Толоса – Ханта (болевая офтальмоплегия), к развитию которого у больных СД имеется высокая предрасположенность. В основе лежит асептический перифлебит в области кавернозного синуса с поражением стволов III, IV, V (первая ветвь) и VI пар черепных нервов. На стороне поражения появляется интенсивная постоянная боль в области глаза, надбровья и лба, чуть позже или одновременно присоединяются диплопия, сходящееся или расходящееся косоглазие, опущение верхнего века, иногда тотальная (наружная и внутренняя) офтальмоплегия, гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва. Неврологические нарушения обратимы, они быстро регрессируют при назначении преднизолона в дозе 0,5–0,75 мг/кг/сут.

Синдром Толоса – Ханта необходимо дифференцировать от других неврологических синдромов, включающих множественное поражение аналогичных черепных нервов: синдрома кавернозного синуса, синдрома наружной стенки кавернозного синуса, синдрома верхней глазничной щели.

Синдром кавернозного синуса может быть следствием септического кавернозного синуса, к которому у больных СД имеется предрасположенность. Предрасполагают к нему септический процесс в области придаточных пазух носа, реже – уха и мягких тканей лица, поэтому санация гнойно-септических очагов этой локализации является важнейшей задачей профилактики. Синдром кавернозного синуса характеризуется симптомокомплексом поражения всех черепных нервов, входящих в его структуру (глазодвигательного, отводящего, блокового и первой ветви тройничного нерва), в сочетании с признаками локального нарушения венозного оттока от мягких тканей глазницы и лица, венозный дренаж которых осуществляется преимущественно через кавернозный синус. В тяжелых случаях при септическом двустороннем тромбозе присоединяются симптомы внутричерепного венозного застоя. У больных СД имеется повышенный риск развития грубого функционального дефекта в форме повреждения зрительного нерва и слепоты.

Синдром наружной стенки кавернозного синуса (синдром Фуа) часто представлен синдромом Толоса – Ханта, который описан выше. Из других причин, имеющих значение при СД, следует назвать диапедезные кровоизлияния в области наружной стенки кавернозного синуса, чаще всего развивающиеся во время гипертонических кризов. Синдром Фуа характеризуется поражением всех глазодвигательных нервов, проходящих вдоль наружной стенки кавернозного синуса, кроме отводящего, лежащего в толще венозных ячеек и занимающего в пределах синуса обособленное от всех остальных нервов положение. В неврологическом статусе отмечаются «неполный» наружный офтальмопарез (парез всех глазодвигательных мышц, за исключением наружной прямой, с сохранением движения глазного яблока кнаружи), внутренний офтальмопарез или офтальмоплегия. Внешне это выглядит как расходящееся

косоглазие на стороне поражения, при этом реакция зрачка на свет снижена или отсутствует, а сам зрачок расширен. Глазодвигательные нарушения сочетаются с симптомами поражения первой ветви тройничного нерва.

Синдром сфеноидальной щели обусловлен поражением первой ветви тройничного нерва, глазодвигательного, блокового и отводящего черепных нервов в области верхней глазничной щели. Наиболее частыми причинами его формирования являются объемные образования и субклиноидная аневризма внутренней сонной артерии.

В дифференциальной диагностике решающую роль играют клиника, методы нейровизуализации: КТ, МРТ, ангиография внутренней сонной артерии.

Лицевая невропатия – одна из самых частых форм краниальной МНП у больных СД. По своей природе лицевая невропатия при СД представляет собой ишемическую (туннельную) невропатию. Периферический прозопарез развивается остро или подостро, чаще у пожилых больных после перенесенного сосудистого криза, переохлаждения или без видимых причин во время ночного сна. Выраженный отек в области Фаллопиева канала сопровождается преходящими болями в заушной области, сопутствующими вегетативными расстройствами, обусловленными поражением нерва Врисберга (XIII): слезотечением, гипогевзией на передних 2/3 языка, иногда – гиперракузией. Очевидно, болевой поток у больных СД через посредство центральных и периферических механизмов способствует формированию локальных изменений в мышцах, вызывая миофасциальную дисфункцию в области лица и в конечном итоге – формирование контрактуры.

Невропатию слухового нерва (кохлеарная невропатия) не называют среди частых форм диабетических МНП. Очевидно, это связано с невысокой специфичностью жалоб и данных неврологического осмотра у этой категории больных. Субъективные расстройства проявляются разнообразными слуховыми нарушениями в форме подострого или внезапного снижения слуха вплоть до развития глухоты, шума в ухе или в голове постоянного или периодического характера. Симптоматика может быть латерализованной или двусторонней. Аудиометрия выявляет преобладающее снижение как воздушной, так и костной проводимости. Слуховые нарушения могут сопровождаться вестибулярными расстройствами, которые появляются одновременно со снижением слуха. Характерно, что даже при достаточно выраженном снижении слуха больные редко предъявляют активные жалобы. Их больше беспокоят шум в голове или в ухе и явления вестибулопатии. В подавляющем большинстве случаев у больных СД невропатия слухового нерва появляется и прогрессирует параллельно с сосудистой энцефалопатией и имеет с ней общие патогенетические корни.

Туннельные МНП периферических нервов

У больных СД встречаются значительно чаще, чем в популяции. Среди нервов брахиального сплетения медианный нерв поражается в 5,8% случаев диабетической невропатии, локтевой – в 2,1%, радиальный – в 0,6%. Перонеальные нервы вовлекаются довольно часто.

Наиболее характерно формирование синдрома карпального канала с поражением срединного и локтевого нервов, синдрома тарзального канала с ущемлением большеберцового нерва в пяточном канале Рише, метатарзал-

гия Мортон с ущемлением четвертого подошвенного нерва пальцев в области плюснефалангового сустава.

Радикулопатия обычно развивается у больных среднего возраста с нетяжелым течением СД, проявляется интенсивными, остро дебутирующими болями, например, в области груди или живота (диабетическая торакоабдоминальная нейропатия), что может имитировать острую хирургическую патологию, особенно когда поражаются корешки нижнего отдела грудной клетки. Боль захватывает шейно-грудную зону, проявляясь межреберной невралгией или брахиоплексалгией, пояснично-крестцовую зону с развитием люмбабдоминального синдрома или ишиалгии. Типичная локализация боли – в передних отделах живота и грудной клетки, но не в задних. Радикулопатия возникает после провокации (охлаждение, физическая нагрузка), вначале напоминает вертеброгенный процесс: связана с движениями, сопровождается симптомами натяжения нервных стволов, позже постепенно усиливается до степени морфийных, приобретает отчетливый симпатический характер, достаточно длительно сохраняется после прекращения раздражающего воздействия. Отмечается характерная диссоциация: грубая пальпация или активные движения не усиливают болевых ощущений, в то время как легкое прикосновение сопровождается вспышкой жгучих распространенных болей. Парестезии встречаются редко. Локализация боли обычно односторонняя, лишь в редких случаях боль симметричная, не ограниченная зоной кожной иннервации какого-либо одного корешка. Иногда можно обнаружить гипотрофию мышц, иннервируемых соответствующим сегментом спинного мозга. В происхождении болей такого характера важную роль играют ишемия спинномозговых корешков, их отек и локальная демиелинизация нервных волокон. За основу топического диагноза диабетической радикулопатии принято преобладающее распространение чувствительных и двигательных нарушений в зоне иннервации одного корешка.

Бедренная нейропатия проявляется как моторными, так и сенсорными нарушениями на уровне крестцового сплетения, а также бедренного нерва. При этом моторные нарушения преобладают над сенсорными, что отличает диабетическую нейропатию от нейропатии другой этиологии.

Лечение диабетической нейропатии

Лечение диабетической нейропатии должно быть комплексным и проводиться совместными усилиями терапевтов, эндокринологов и неврологов. Достижение постоянной нормогликемии является важнейшим, но не единственным условием эффективного лечения. У больных СД одной из составляющих профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний является антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел). Лечение антиагрегантами можно дополнить сосудорасширяющими средствами (винпоцетин, циннаризин, ницерголин). Необходимой составляющей лечения диабетической нейропатии является метаболическая терапия. Препараты, нормализующие обмен веществ нервной системы, назначают больным СД повторными курсами в среднем дважды в год с целью профилактики, а также в ситуации обострения нейропатии. В последние годы препараты альфа-липовой кислоты заняли ведущее место в метаболической тера-

ЭСПА-ЛИПОН

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Всё в наших руках!

- ✔ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической***
- ✔ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липовой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении****
- ✔ привлекательные фармакоэкономические показатели



Тиоктовая (альфа-липовая) кислота:

- естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- гепатопротекторное, гиполлипдемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- улучшает трофику нейронов
- применение на основе данных доказательной медицины:

Диабетическая полинейропатия* **Алкогольная полинейропатия****



* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II

** Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандардах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липовой (тиоктовой) кислоты

*** Ziegler D, Novak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant a-lipols acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21:114-21

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*, 2006 Nov;29(11):2365-70

**** Альфа-липовая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2

пии. В патогенезе нейропатии большую роль играет окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, которые приводят к деградации мембран и гибели нейронов. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота относится к природным антиоксидантам. Один из препаратов, содержащих альфа-липоевую кислоту, – Эспа-Липон. Эспа-Липон – антиоксидант, ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор, кроме того, он участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает трофику нейронов. Эспа-Липон способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Эспа-Липон выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и концентрата для приготовления раствора для инфузий. При тяжелых формах полинейропатии препарат вводится 1 р./сут в виде внутривенных капельных инфузий 24 мл раствора в 250 мл изотонического раствора

хлорида натрия. Длительность приема – 2–4 нед., с последующим переходом на поддерживающую терапию таблетками в дозе 600 мг/сут в течение 3–6 мес. Препарат хорошо переносится, нежелательные явления, связанные с приемом препарата, встречаются крайне редко.

В комплексной терапии диабетической нейропатии наряду с перечисленными препаратами используют витамины А, С, Е, обладающие антигипоксическим действием. В 2003 г. впервые была доказана способность тиамин через активацию транскетолазы уменьшать выраженность метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, и предотвращать сосудистое поражение сетчатки. Нейротропным действием обладают также витамины В₆, В₁₂. Среди ноотропных препаратов представляет интерес депротеинизированный гемодериват, обладающий доказанной эффективностью при лечении как центральной, так и периферической формы диабетической нейропатии.

Таким образом, диагностика и лечение диабетической нейропатии являются сложной междисциплинарной проблемой, требуют от врача глубоких знаний и определенной настойчивости.

Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов

М.А. Тулина, профессор Н.В. Пятигорская

Институт фармации и трансляционной медицины
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Статья содержит рекомендации по разработке биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), описание проведения доклинических и клинических исследований с учетом биологической природы продуктов. Сведения сформированы на основе опыта нормативного правового регулирования данной сферы США и стран Евросоюза и требований федерального законодательства.

Цель: изучить особенности разработки, доклинических и клинических исследований БМКП.

Материал и методы: поиск и анализ отечественных и международных законодательных и нормативных актов, публикаций по надлежущим практикам обращения клеточных продуктов.

Результаты и заключение: анализ международных стандартов и нормативных документов показал, что относительно БМКП в фазе клинических исследований используются стандартные требования, применяемые к другим лекарственным препаратам. Кроме того, имеются руководства, описывающие особенности разработки БМКП и дизайна доклинических и клинических исследований с учетом специфики клеточного материала. Программа разработки БМКП должна основываться на выборе материалов и производственных процессов с точки зрения терапевтической функции, поддержания и сохранения клеточной популяции. Целостность клеточного компонента является наиболее важным аспектом для БМКП и должна быть оценена по способности клеток к выживанию и сохранению генотипа и фенотипа, необходимых для выполнения определенных функций при клиническом применении. Рекомендации в отношении доклинических и клинических исследований БМКП касаются особенностей выбора экспериментальной модели, определения фармакологического и токсикологического эффекта БМКП на организм человека, проведения фармакодинамических и фармакокинетических исследований, определения дозировки и клинических исследований эффективности и безопасности, а также уделяют внимание аспектам фармакобезопасности и менеджменту рисков. Биологические эффекты БМКП сильно зависят от окружающей среды *in vivo*, самой процедуры трансплантации, от иммунной реакции пациента и «поведения» клеток в его организме. Все эти эффекты должны быть приняты во внимание, и их стандартизация и оптимизация должны быть неотъемлемой частью клинических исследований.

Ключевые слова: регенеративная медицина, биомедицинские клеточные продукты, доклинические исследования, клинические исследования.

Для цитирования: Тулина М.А., Пятигорская Н.В. Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов // РМЖ. 2017. № 11. С. 830–835.