

11. Fleischer A. S., Shawker T. N. // Clin. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 30, N 3. — P. 735–746.
12. Gordon C. M. // Pediatr. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 46, N 3. — P. 455–458.
13. Gulekli B., Turhan N. O., Senoz S. et al. // Gynecol. Endocrinol. — 1993. — Vol. 7, N 4. — P. 273–277.
14. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // Fertil. and Steril. — 1997. — Vol. 67. — P. 849–855.
15. Ibanez L., Potau N., Carrascosa A. // Androgen Excess Disorders in Women / Eds R. Azziz et al. — Philadelphia, 1997. — P. 73–84.
16. Lucky A. N., Rosenfield R. L., McGuire J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 840–848.
17. Lucky A. W., Biro F. M., Simbarti L. A. et al. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 130. — P. 30–39.
18. New M. I. // The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment / Eds M. Filicori, C. Flamigni. — Amsterdam, 1996. — P. 195–199.
19. Rosenfield R. L., Bames R. B., Cara J. F. et al. // Fertil. and Steril. — 1990. — Vol. 53. — P. 785–791.
20. Rosenfield R. L. // Pediatr. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 37, N 6. — P. 1333–1358.
21. Toscano V., Balducci R., Mangiantini A. et al. // Steroids. — 1998. — Vol. 63, N 5–6. — P. 308–313.

Поступила 19.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.4

И. А. Строков¹, Ю. И. Гурфинкель⁴, О. И. Дрепа⁴, Г. Ш. Аржиматова³, И. В. Дамулин¹,
А. С. Аметов², Н. Н. Яхно¹

ВЛИЯНИЕ ТАНАКАНА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ, СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ И СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова¹, кафедра эндокринологии и диабетологии², кафедра глазных болезней РМАПО³, ЦКБ МПС⁴

В рамках открытого многоцентрового исследования проведено изучение влияния танакана на клинику диабетической полиневропатии и ретинопатии, состояние перекисного окисления липидов в плазме и мембранах эритроцитов, микроциркуляцию ногтевого ложа, электромиографические характеристики функционального состояния соматических нервов, показатели компьютерной периметрии у 58 больных сахарным диабетом типа 2. Показана высокая эффективность танакана в отношении практически всех изученных показателей состояния периферических нервов и сетчатки, микроциркуляции, выраженности оксидантного стресса. Делается вывод о том, что танакан может быть препаратом выбора для лечения пожилых больных сахарным диабетом типа 2 с поздними осложнениями.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, диабетическая ретинопатия, оксидантный стресс, антиоксидантная терапия.

The effects of tanakan on the clinical picture of diabetic polyneuropathy and retinopathy, on plasma and erythrocytic membranous lipid peroxidation, on nail bed microcirculation, the electromyographic characteristics of the functional status of somatic nerves, and computer-aided perimetric parameters were investigated in 58 patients with type 2 diabetes mellitus within the framework of an open multicenter study. Tanakan was shown to be highly effective in all the studied parameters of the status of peripheral nerves and retina, microcirculation, and the degree of oxidative stress. It is concluded that tanakan may be the drug of choice in treating elderly patients with type 2 diabetes mellitus and late complications.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetic retinopathy, oxidative stress, antioxidative therapy.

В связи с широкой распространенностью сахарного диабета (СД), быстрым ростом числа больных, их ранней инвалидизацией и высокой смертностью эксперты ВОЗ определили ситуацию с СД как эпидемию неинфекционного заболевания. По прогнозу ВОЗ, к 2010 г. в мире будет насчитываться около 239 млн больных СД, причем 90% из них СД типа 2. К 1997 г. в России было зарегистрировано 2,1 млн больных СД, но большинство больных СД типа 2 оставались неучтенными, и можно считать, что реальная цифра в 3–4 раза выше [4]. Инвалидность и смертность больных СД обусловлены поздними осложнениями (невропатия, нефропатия, ретинопатия), сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультами и ампутациями, тогда как от самого СД (диабетической комы) умирает не более 1–4% пациентов. Формирование микро- и макроангиопатий при СД определяет прогноз в отношении продолжительности жизни больных, и можно согласиться с точкой зрения о том, что "начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология" [5]. Поздние осложнения СД

возникают почти одновременно, что определяется единством механизмов, лежащих в основе их развития и связанных с патологией сосудов микроциркуляторного русла.

Диабетическая полиневропатия (ДПН), самая частая форма диабетической невропатии, развивается в результате поражения эндоневральных сосудов, что подтверждается наличием взаимосвязи между толщиной базальной мембраны этих сосудов и плотностью нервных волокон в периферическом нерве при СД [21]. Более 50% больных СД страдают ДПН, факторами риска развития которой являются время течения и тип СД, длительность периодов выраженной гипергликемии, Hb A_{1c}, наличие патологии микроциркуляции и курение [30]. Клинически ДПН проявляется снижением ахилловых и коленных рефлексов, чувствительности всех модальностей преимущественно в дистальных отделах ног, что является причиной развития язвы стопы и угрозы ампутации конечности. Диабетическая ретинопатия (ДР) — частая причина возникновения слепоты в возрастной группе 20–64 лет. По дан-

ным Висконсинского исследования, 99% больных СД типа 1 и 60% — СД типа 2 через 20 лет с начала заболевания страдают ретинопатией. Возникает ДР в результате поражения капилляров сетчатки с потерей перicyтов, изменением базальной мембраны, декомпенсацией барьерной функции эндотелия и повышением проницаемости капилляров. Изменения в сетчатке начинаются с образования микроаневризм, затем по мере прогрессирования процесса возникают интравитреальные геморрагии, зоны капиллярной окклюзии и участки экссудата (непролиферативная стадия), в дальнейшем появляются новообразованные сосуды и пролиферация ткани (пролиферативная стадия) [7].

Согласно современным представлениям, хроническая гипергликемия при СД приводит к развитию патологии микроциркуляторного русла в сетчатке, почках и периферических нервах. Исследования DCCT и UKPDS показали, что имеется четкая корреляция между гипергликемией и микроциркуляторными поздними диабетическими осложнениями при СД типов 1 и 2. Базисными механизмами, лежащими в основе поздних осложнений СД, являются активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, повышение содержания различных изоформ протеинкиназы C. Большинство известных метаболических и сосудистых механизмов развития экстра- и интрацеллюлярной патологии при поздних осложнениях СД объединены их зависимостью от включения в патологический процесс гиперпродукции супероксида в митохондриях [20]. Таким образом, основной причиной формирования поздних осложнений является оксидантный стресс — нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которая при СД снижена [13]. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что подтверждается изучением полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы организма — каталазы для ДР и супероксиддисмутазы для ДПН [4, 30]. Возможность коррекции оксидантного стресса с уменьшением проявлений поздних осложнений СД была показана в клинических исследованиях с применением естественного антиоксиданта — альфа-липоевой кислоты (АЛК) [34]. Вместе с тем применение АЛК имеет свои ограничения — ее не следует применять у больных в возрасте старше 70 лет, у больных с наличием в анамнезе или в момент лечения нарушений сердечного ритма, при наличии свежих геморрагий на глазном дне. Начинать лечение АЛК следует с внутривенного ее введения, так как эффективность применения в начале лечения таблетированных форм не доказана, что также ограничивает круг больных, у которых ее можно использовать. В связи с этим необходим поиск других препаратов, оказывающих выраженное антиоксидантное действие, для лечения поздних осложнений СД, особенно учитывая невысокую эффективность применения препаратов с антиагрегантным действием [2], побочные эффекты у ингибиторов альдозоредуктазы и блокаторов образования конечных продуктов

избыточного гликирования белков [11]. Одним из препаратов, который может быть альтернативой АЛК, является признанный антиоксидант — танакан (EGb 761), который показал свою эффективность в клинических исследованиях при других заболеваниях, в патогенезе которых феномен оксидантного стресса также играет важную роль [6].

Танакан (экстракт гинкго билоба, EGb 761) — фармакологический препарат из натурального сырья, содержит стандартизованную смесь из фармакологически активных компонентов: 24% флавоноидных гликозидов и 6% терпеновых лактонов (гинкголиды, билобалиды). Он был впервые зарегистрирован во Франции фирмой "IPSEN Laboratories" в 1974 г. и имеется на рынке лекарственных препаратов более чем в 30 странах, в том числе в Восточной Европе. Важным достоинством пероральных форм EGb 761 (таблетки, раствор) является их высокая биодоступность, что показано в работе, выполненной на здоровых добровольцах [32]. Антиоксидантный эффект EGb 761 изучен в экспериментальных работах, результаты которых свидетельствуют о выраженном снижении содержания в крови и клетках основных свободных радикалов под действием экстракта [12, 26]. В экспериментальной работе методом спектрометрии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) исследована активность EGb 761 как "ловушки" основных видов свободных радикалов: супероксида и гидроксила, и показано, что он очищает исследованный раствор от обоих видов свободных радикалов [33]. Выявлено, что действие EGb 761 на супероксид обусловлено в основном действием гинкголидов В и С и билобалида [28].

Танакан предупреждает хроническое оксидативное поражение, улучшает кровоток в микроциркуляторном русле, уменьшает апоптоз нервных клеток и предотвращает окислительное поражение митохондрий, что предполагает его эффективность при поражениях нервной системы у больных СД. Ранее было показано, что препарат способен уменьшать выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ), некоторые симптомы полиневропатии и улучшать функцию периферического нерва у больных СД [1, 10].

Клинические работы по использованию танакана при сосудистых нарушениях, в основном цереброваскулярной патологии, выполненные в Германии и Франции, показали его эффективность в дозе от 120 до 360 мг в день. Отечественные исследования подтвердили, что танакан дает несомненный эффект при сосудистых поражениях головного мозга, уменьшая выраженность когнитивных нарушений [6]. Вместе с тем в литературе практически нет работ по оценке влияния танакана на ДПН, ДР и энцефалопатию, хотя, исходя из известных механизмов действия препарата, СД может быть основным показанием к его применению.

Основанием для проведения настоящего исследования послужило предположение о возможности танакана уменьшать выраженность оксидантного стресса, приводя к улучшению микроциркуляции, что в результате должно нормализовать функциональное состояние как периферических нервов, так и сетчатки у больных СД. Цель настоя-

щего исследования заключалась в оценке эффективности и переносимости препарата танакан у больных СД типа 2 с дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией и ДР.

Материалы и методы

В рамках открытого многоцентрового исследования проведено обследование 58 больных СД типа 2 (13 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 39 до 75 лет (средний возраст $61,1 \pm 9,0$ года) с длительностью СД от 1 года до 24 лет (в среднем $14,7 \pm 7,8$ года), длительностью ДПН от 1 года до 15 лет ($5,0 \pm 3,1$ года) и ДР от 1 года до 14 лет ($4,3 \pm 3,2$ года). Индекс массы тела в группе составил $24,4 \pm 4,3$, уровень гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) — $8,56 \pm 0,18\%$ (меньше 10% индивидуально). 32 больных получали таблетированные формы сахароснижающих препаратов (диабетон, манинил, глюренорм), 26 — комбинированную терапию (инсулин и пероральные сахароснижающие препараты). В процессе лечения танаканом сахароснижающую терапию у больных не изменяли. В исследование не включали больных, получавших в течение предыдущих 3 мес ангиопротекторы или антиоксиданты, злоупотреблявших алкоголем или имевших тяжелые нарушения функции печени и почек. Пациенты получали танакан в дозе 120 мг/сут (40 мг 3 раза в день) в течение 2 мес. Обследование больных проводили до начала, на 21-й и 60-й дни лечения танаканом. Перед исследованием все больные подписывали информированное согласие, одобренное этическим комитетом общественной организации "Международная программа "Диабет". Страхование пациентов и мониторинг проводила фирма "Бофур Ипсен" (Франция).

Уровень $Hb A_{1c}$ определяли на аппарате "Диа-стат" фирмы "Bio-med". Интенсивность ПОЛ в сыворотке крови и мембранах эритроцитов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) на спектрофлуорометре "Hitachi 1000".

Для оценки выраженности ДПН анализировали жалобы пациентов (шкала TSS) и неврологическую симптоматику (шкала NIS_{LL}). Определение порога вибрационной чувствительности проводили с помощью градуированного камертона С128, порога болевой чувствительности — с помощью укола иглой, порога температурной чувствительности — с помощью инструмента "Tri-term", порога тактильной чувствительности — инструментом "Tactile circumferencial discriminator". Все пороги определяли в стандартных точках стопы. Оценивали сухожильные рефлексы с двуглавой, трехглавой мышц, ахиллов, коленный и карпорадиальный рефлексы.

Электромиографическое исследование (ЭМГ) проводили до начала лечения и на 60-й день на нейроэлектромиографе фирмы МБН (Россия) при температуре кожи не ниже 30°C. Анализировали скорость распространения возбуждения (СРВ), резидуальную латенцию (РЛ) и амплитуду М-ответа при стимуляции моторных волокон срединного и малоберцового нервов, амплитуду потенциала, СРВ при стимуляции сенсорных волокон срединного и икроножного нервов.

Состояние микроциркуляции ногтевого ложа безымянного пальца исследовали с помощью компьютерного капилляроскопа "Капилляр" (Россия) в положении сидя с руками, расположенными на уровне сердца, при комнатной температуре 21—23°C. До обследования больные находились в покое около 20 мин и в день обследования не курили, не пили кофе и не применяли препаратов, влияющих на АД. Скорость капиллярного кровотока определяли не менее чем в 6 различных капиллярах, в течение 10 с.

Обследование пациентов на выраженность ДР включало в себя определение остроты зрения, биомикроскопию на приборе "ОАР-311" фирмы "Carl Zeiss Jena"; офтальмоскопию с помощью ручного офтальмоскопа "Vista-20" фирмы "Keeler". Для фоторегистрации картины глазного дна использовали ретинофот CR-45 ММ фирмы "Canon"; исследование полей зрения проводили на отечественном компьютере "Периком". В группу сравнения вошли 50 больных СД, которые получали только сахароснижающую терапию.

Статистическую обработку материала проводили методами вариационной статистики с использованием критерия достоверности Стьюдента, для малых выборок — непараметрическими методами.

Результаты и их обсуждение

Лечение танаканом не вызвало существенного изменения показателей углеводного обмена. Так, до лечения уровень $Hb A_{1c}$ составлял $8,56 \pm 0,18\%$, а после лечения — $8,34 \pm 0,19\%$. Не выявлено также существенных изменений тощаковой и постпрандиальной гликемии. Достоверно снижались уровни холестерина ($5,61 \pm 0,10$ ммоль/л до и $4,89 \pm 0,07$ ммоль/л после лечения; $p < 0,01$) и β -липопротеидов ($5,65 \pm 0,16$ ммоль/л до и $5,35 \pm 0,10$ ммоль/л после лечения; $p < 0,05$). Уровень триглицеридов на фоне лечения не изменился ($2,24 \pm 0,10$ ммоль/л до и $2,00 \pm 0,05$ ммоль/л после лечения). Танакан не оказал влияния на углеводный обмен, хотя известно, что в условиях эксперимента другой антиоксидант — АЛК — обладает способностью уменьшать инсулинорезистентность, что свидетельствует об отсутствии связи гипогликемического эффекта тиоктовой кислоты с ее антиоксидантной активностью. С другой стороны, при клинических исследованиях значимый гипогликемический эффект тиоктовой кислоты подтверждался не всегда. Несколько неожиданным оказалось влияние танакана на липидный обмен, что ранее не описывалось в литературе при обследовании больных СД, хотя показано улучшение показателей липидного обмена при лечении танаканом пациентов с облитерирующим эндартериитом [8]. Кроме того, улучшение биохимических показателей липидного обмена в нашем исследовании сочеталось с уменьшением числа липидных включений в капиллярном кровотоке. Здесь следует отметить, что некоторые антиоксиданты, например α -токоферол, уменьшают уровень атерогенных липопротеинов.

Уровень МДА в плазме до лечения составлял $1,25 \pm 0,03$ нмоль/мл, на 21-й день лечения —

Таблица 1

Динамика ЭМГ-показателей при лечении танаканом ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Число	Фон	60-й день	<i>p</i>
Амплитуда М-ответа n. medianus, мВ	> 3,5	7	2,13 ± 0,10	3,99 ± 0,28	< 0,01
РЛ n. peroneus, мс	< 3,0	6	4,52 ± 0,20	3,22 ± 0,08	< 0,001
СРВ n. peroneus, м/с	> 40	18	37,0 ± 0,24	40,6 ± 0,60	< 0,001
Амплитуда потенциала действия n. suralis, мкВ	> 5,0	10	1,96 ± 0,17	3,36 ± 0,29	< 0,001
СРВ n. suralis, м/с	> 40	20	14,75 ± 2,10	34,2 ± 2,40	< 0,001

0,98 ± 0,01 нмоль/л и на 60-й день — 0,71 ± 0,02 нмоль/л ($p < 0,01$), уровень МДА в мембранах эритроцитов — 2,15 ± 0,02, 1,78 ± 0,02 и 1,20 ± 0,02 нмоль/л соответственно ($p < 0,01$). В контрольной группе из 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, уровень МДА в плазме составлял 0,30 ± 0,05 нмоль/л, а в мембранах эритроцитов — 0,95 ± 0,12 нмоль/мл. При СД одним из основных механизмов действия оксидантного стресса на нервные ткани является образование продуктов ПОЛ. У обследованных больных выявлено исходное увеличение ПОЛ в сыворотке и мембранах эритроцитов. Назначение танакана привело к достоверному уменьшению содержания МДА как в сыворотке, так и в мембранах эритроцитов, что подтвердило значительный антиоксидантный эффект танакана. Дозозависимое угнетение EGb 761 ПОЛ показано и в экспериментальных работах на тканях головного мозга и тканях печени как in vitro, так и in vivo [24, 29]. Действие EGb 761 как "ловушки" пероксильного радикала и ингибитора окисления липопротеинов низкой плотности связано в основном с действием флавоноидов. Ранее уменьшение выраженности ПОЛ при лечении танаканом было показано у больных СД типа 1 [10].

Субъективные неприятные ощущения больных, обусловленные ДПН (боль, жжение, парестезии, онемение), по шкале TSS (значение до начала лечения — 5,89 ± 0,84 балла) достоверно уменьшались уже к 21-му дню лечения (3,78 ± 1,03 балла) и еще больше — к 60-му дню (1,64 ± 0,29 балла; $p < 0,01$). Динамика объективных симптомов по шкале NIS_{LL} в виде уменьшения нарушений чувствительности и оживления или появления сухожильных рефлексов была достоверной к 60-му дню лечения (в начале лечения — 7,76 ± 2,16 балла, на 21-й день — 6,79 ± 1,98 балла, на 60-й день — 5,68 ± 1,51 балла; $p < 0,05$). Основным показателем действия препарата при ДПН является его клинический эффект. На фоне лечения танаканом отмечено как уменьшение субъективных проявлений

ДПН (жалобы больных — шкала TSS), так и улучшение неврологической симптоматики (нарушения чувствительности и рефлексов — шкала NIS_{LL}). Последнее является крайне важным, так как, например, основным возмущением против результатов исследования ALADIN [34] было применение только шкалы TSS, оценивающей исключительно субъективные ощущения больных. Вместе с тем известно, что большинство ощущений при ДПН placebo-зависимо, поэтому необходимо для подтверждения эффекта препарата получить улучшение по placebo-независимой шкале NIS_{LL}.

ЭМГ-показатели при подсчетах в общей группе достоверно не изменялись, кроме РЛ n. medianus (2,95 ± 0,18 мс до лечения и 2,71 ± 0,14 мс после него; $p < 0,01$). При специальном подсчете динамики только в группах больных, имевших исходное патологическое уменьшение (амплитуда М-ответа и потенциала действия, СРВ) или увеличение (РЛ) ЭМГ-показателей функции нерва, был выявлен достоверный положительный эффект лечения танаканом в отношении как двигательных, так и чувствительных нервов (табл. 1).

При исследовании функционального состояния нервов показано, что прием танакана улучшает показатели в патологически измененных нервах, не оказывая влияния на нормальные нервы. Отмечено улучшение всех показателей — амплитуды М-ответа и потенциала действия чувствительного нерва, РЛ и СРВ. Исследование функционального состояния периферических нервов при испытании препаратов, предназначенных для лечения ДПН, является обязательным атрибутом современных исследований [34]. Основными ЭМГ-показателями функции соматических нервов являются используемые в настоящем исследовании [3]. Крайне важно, что отмечено не только улучшение СРВ, что может отражать не процесс ремиелинизации, а улучшение функции К, Na-АТФазы, но и увеличение амплитуды, что свидетельствует о включении в активность новых мышечных волокон в результате процессов реиннервации [3].

Таблица 2

Результаты компьютерной капилляроскопии ($n = 58$) при лечении танаканом ($M \pm m$)

Показатель	Норма ($n = 58$)	Фон	Срок лечения, дни		<i>p</i>
			21-й	60-й	
Периваскулярный отек, мкм	93,60 ± 9,00	109,60 ± 14,40	99,20 ± 2,10	98,40 ± 6,80	< 0,05
Сладж-феномен, усл. ед.	0	1,65 ± 0,10	1,35 ± 0,20	1,28 ± 0,10	< 0,001
Липиды мелкие, усл. ед.	< 0,42	1,41 ± 0,09	0,65 ± 0,07	0,60 ± 0,06	< 0,001
Липиды крупные, усл. ед.	< 0,42	1,41 ± 0,10	0,65 ± 0,09	0,58 ± 0,07	< 0,001
Скорость кровотока, мкм/с	578,00 ± 72,30	390,00 ± 81,50	458,7 ± 14,80	472,50 ± 11,50	< 0,05

Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа показала, что исходно у больных имеются выраженные нарушения микроциркуляции в виде извитости капилляров, укорочения капиллярных петель, обедненности капиллярного рисунка, замедленности кровотока, увеличения зоны перикапиллярного отека, наличия сладж-феноменов, увеличения числа липидных включений (см. рисунок, на вклейке). Практически все исследованные характеристики капиллярного кровотока существенно улучшились на фоне лечения танаканом (табл. 2).

Исследование состояния микроциркуляции ногтевого ложа при лечении танаканом выявило значительное улучшение практически всех показателей состояния микроциркуляторного русла: уменьшение периваскулярного отека, сладж-феномена и количества липидных включений, увеличение скорости кровотока. Исследование микроциркуляции у человека в динамике под действием различных лекарственных веществ возможно при морфологических исследованиях биоптатов кожи, с помощью лазерной доплеровской анемометрии и компьютерной капилляроскопии [9, 14]. Компьютерная капилляроскопия относится к неинвазивным методам в отличие от морфологических методик и в отличие от доплеровской анемометрии позволяет оценить весь спектр показателей микроциркуляции (не только скорость кровотока, но и периваскулярный отек, выраженность сладж-феномена, количество липидных включений в капиллярной крови), что делает ее особо привлекательной при обследовании больных СД. Основной вопрос, который возникает при трактовке полученных результатов, заключается в том, можно ли переносить результаты, полученные при исследовании капилляров ногтевого ложа, на эндоневральный кровоток. Рассматривая микроциркуляцию в разных органах и тканях как единую систему, реагирующую на патогенные воздействия качественно одинаково, хотя количественно различно, можно считать, что изучение состояния микроциркуляции в конкретной области дает представление о состоянии микроциркуляции в целом [5]. В определенной мере это подтверждается в нашем исследовании улучшением состояния капилляров сетчатки с увеличением объема зрения. Нарушение микроциркуляции во многом связано с действием фактора активации тромбоцитов (ФАТ). ФАТ вызывает агрегацию тромбоцитов, формирование тромбов и стимулирует образование свободных радикалов. Показано, что EGb 761 угнетает эти действия ФАТ преимущественно за счет эффекта гинголида В, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и блокирует связь ФАТ с тромбоцитами [15]. В эксперименте на аорте кролика показано, что EGb 761 стимулирует продукцию простаглицина и эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, за счет антагонизма с ФАТ угнетает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает эластичность мембран эритроцитов, повышая их способность к деформации при прохождении микроциркуляторного русла, уменьшает проницаемость эндотелия [16].

При исследовании состояния глазного дна отсутствие ДР выявлено у 14 больных, непролиферативная ДР (ДР1) — у 17, препролиферативная ДР

(ДР2) — у 24 и пролиферативная ДР — у 3 больных. Офтальмоскопическая картина глазного дна была представлена расширенностью и извитостью вен (ДР), наличием интратетинальных геморрагий и экссудатов (ДР2), новообразованных сосудов, пролиферативной ткани в случаях пролиферативной ДР. К концу лечения отмечалось частичное рассасывание интратетинальных кровоизлияний (51,16% больных), исчезновение мелких экссудатов (37,5%), уменьшение отека сетчатки (23,8%). Всего у 66,7% больных наблюдалась положительная динамика. Ни у одного больного не произошло ухудшения состояния глазного дна. При осмотре через 6 мес у всех больных сохранялись отмеченные при приеме танакана положительные сдвиги. В группе сравнения картина глазного дна была нестабильной, ретинопатия прогрессировала: у 26,87% больных увеличились отек сетчатки и количество интратетинальных геморрагий, у 7,27% больных с ДР1 появилась неоваскуляризация диска зрительного нерва, у 25,45% больных с ДР2 потребовалась лазерная коагуляция сетчатки. Острота зрения увеличилась на 0,1—0,2 только у 5 (8,6%) больных, а у остальных осталась без изменений. Вместе с тем компьютерная периметрия показала, что на фоне лечения произошло увеличение объема зрения (правый глаз до лечения — $74,9 \pm 2,43\%$, после лечения — $82,2 \pm 1,88\%$; $p < 0,05$; левый глаз — $75,12 \pm 2,56$ и $81,90 \pm 1,87\%$ соответственно; $p < 0,05$) за счет уменьшения относительных и абсолютных скотом (правый глаз до лечения — $5,94 \pm 1,48\%$, после лечения — $4,10 \pm 0,69\%$; левый глаз — $4,32 \pm 1,00$ и $3,89 \pm 0,79\%$ соответственно; $p < 0,05$). При проведении общей и локальной электроретинографии (ЭРГ) на фоне лечения выявлена тенденция к нормализации всех показателей, но достоверным было только увеличение волн А ($3,69 \pm 0,2$ — до лечения, $6,02 \pm 0,81$ — после лечения; $n = 48$) при локальной ЭРГ. Танакан оказал несомненное влияние на состояние глазного дна, что привело к увеличению объема зрения и уменьшению числа относительных и абсолютных скотом. Известно, что EGb 761 уменьшает содержание свободных радикалов в сетчатке, что было показано методом ЭПР после ишемии/реперфузии [31]. Дозозависимое действие EGb 761 на содержание свободных радикалов в сетчатке может быть обусловлено как эффектом "ловушки", так и угнетением продукции свободных радикалов [18]. Во всяком случае, было выявлено ингибирующее действие EGb 761 на индуцибельную NO-синтазу [22]. В центральной ретинальной артерии EGb 761 значительно угнетал ПОЛ, вызванное ишемией/реперфузией [19]. При ретинопатии, вызванной введением ксантина и ксантин/оксидазы в стекловидное тело, продемонстрированы патологическое влияние свободных радикалов на сетчатку, связь свободных радикалов с пролиферативными процессами, обусловленными воспалением в сетчатке, и протекторное действие EGb 761 [12]. Сетчатка особенно богата полиненасыщенными жирными кислотами, поэтому высокочувствительна к липидной пероксидации. EGb 761 предохраняет сетчатку от функционального и морфологического поражения, вызванного ПОЛ [25]. При ис-

следовании электрофизиологической активности изолированной сетчатки крыс было показано, что применение экстракта может предотвращать нарушения функции клеточных мембран сетчатки, которые наблюдаются при СД [17, 19]. EGb 761 вызывает дозозависимое уменьшение продукции свободных радикалов в сетчатке крыс при ишемии/реперфузии, причем его эффект не зависит от уровня глюкозы в крови и тяжести СД, и защищает от электролитных изменений непосредственно в клетках сетчатки [31]. Другие экспериментальные исследования подтвердили, что EGb 761 угнетает ФАТ, увеличивает перфузию крови, улучшает микроциркуляцию, снижает периферическое сопротивление и оказывает расслабляющее действие на сосудистую стенку [22]. Клинические результаты нескольких двойных "слепых" плацебо-контролируемых исследований при ДР также подтвердили фармакологический эффект EGb 761 в виде улучшения состояния сетчатки и увеличения остроты зрения [17]. Следует обратить внимание на то, что в других клинических исследованиях влияния танакана на состояние сетчатки и остроту зрения курс лечения был длительный — до 6 мес. Возможно, что использованный нами курс лечения был недостаточным по продолжительности для получения "драматического" улучшения состояния зрительной функции и глазного дна.

Прием танакана не вызвал отрицательных побочных эффектов ни у одного больного, за исключением пациентки с хроническим колитом в анамнезе, у которой в начале лечения участился стул, но в дальнейшем в процессе лечения нормализовался. Известно, что побочными эффектами при приеме танакана могут быть диспепсические явления, головная боль, головокружения, аллергические реакции, которые наблюдаются менее чем у 1% больных, и отмена препарата всегда приводит к их исчезновению [6].

Проведенное исследование показало, что танакан, уменьшая выраженность оксидантного стресса, улучшает микроциркуляцию, функцию периферических нервов и сетчатки, приводя к клиническому улучшению практически при отсутствии побочных эффектов. Учитывая вышеизложенное, танакан может быть рекомендован для лечения больных СД типа 2 с поздними осложнениями, особенно имеющих изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы и когнитивные нарушения. Для подтверждения возможности применения танакана в качестве препарата для профилактики развития поздних осложнений СД требуется проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашева Т. С., Кубатиев А. А. // Тер. арх. — 1998. — № 12. — С. 49—54.
2. Бокарев И. Н., Великов В. К., Зеленчук Н. М. и др. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 79—81.
3. Гехт Б. М., Коломенская Е. А., Строчков И. А. Электромиографические характеристики нервно-мышечной передачи у человека. — М., 1974.
4. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—18.
5. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
6. Захаров В. В., Яхно Н. Н. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 5. — С. 3—9.
7. Кацнельсон Л. А., Форофопова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаз. — М., 1990.
8. Наумов С. С. // Танакан: опыт применения в медицинской практике в странах СНГ. — М., 2001. — С. 73—74.
9. Салтыков Б. Б., Пауков В. С. Диабетическая микроангиопатия. — М., 2002.
10. Строчков И. А., Смирнова В. Ю., Мясоедов С. П. // Актуальные вопросы железнодорожной медицины. — М., 1997. — С. 404—406.
11. Строчков И. А., Баринов А. Н., Новосадова М. В. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 7—8. — С. 314—317.
12. Baudouin C., Pisella P. J., Etaiche M. et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 237. — P. 58—66.
13. Baynes J. W., Thorpe S. R. // Antioxidants in Diabetes Management / Ed. L. Packer. — New York, 2000. — P. 77—92.
14. Bollinger A., Fagrell B. Clinical Capillaroscopy. — 1990.
15. Braquet P., Hosford D. // J. Ethnopharmacol. — 1991. — Vol. 32. — P. 135—139.
16. Delafloite S., Auguet M., Defeudis F. V. et al. // Biomed. Biochim. Acta. — 1984. — Vol. 43. — P. 8—9.
17. Doly M., Bonhomme B., Cluzel J. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 35. — P. 1587.
18. Droy-Lefaix L. M., Cluzel J., Menerath J. M. et al. // Int. J. Tissue React. — 1995. — Vol. 17. — P. 93—100.
19. Droy-Lefaix M. T., Bonhomme B., Doly M. // Drugs Exp. Clin. Res. — 1991. — Vol. 17, N 12. — P. 571—575.
20. Du X. L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 12222—12226.
21. Giannini C., Dyck P. J. // Diabetic Neuropathy / Eds P. J. Dyck, P. K. Thomas. — 2nd Ed. — Philadelphia, 1999. — P. 279—295.
22. Kleijnen J., Knipschild P. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1136—1139.
23. Klein R., Klein B. E., Moss S. E. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 527—532.
24. Miyajima M., Yoshikawa T., Ichikawa H. et al. // Frontiers of Reactive Oxygen Species in Biology and Medicine / Ed. Asada Kand Yoshikawa. — Amsterdam, 1994. — P. 341—342.
25. Murata T., Nishida T., Eto S. et al. // Metab. Pediatr. Ophthalmol. — 1981. — Vol. 5. — P. 83—87.
26. Noda Y., Anzai K., Mori A. et al. // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1997. — Vol. 42. — P. 35—44.
27. Peters H., Kieser M., Holscher U. // Vasa. — 1998. — Vol. 27. — P. 106—110.
28. Scholtyssek H., Damerau W., Wessel R. et al. // Chem. Biol. Interact. — 1997. — Vol. 106. — P. 183—190.
29. Seif E. L., Nasr M., El F. // Pharmacol. Res. — 1995. — Vol. 32. — P. 273—278.
30. Strockov I. A., Bursa T. R., Drepa O. I. et al. // Acta Diabetol. — 2003. — Vol. 40. — P. 375—379.
31. Szabo M. E., Droy-Lefaix M. T., Doly M. // Ophthalm. Res. — 1995. — Vol. 27, N 2. — P. 102—109.
32. Wojcicki J., Gawronska S. B., Bieganski W. et al. // Mater. Med. Pol. — 1995. — Vol. 27. — P. 141—146.
33. Yoshikawa T. // Antioxidants and Redox Signaling. — 1999. — Vol. 1, N 4. — P. 469—480.
34. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107. — P. 421.

Поступила 09.04.04