

Этиопатогенетические и терапевтические аспекты церебральной микроангиопатии

И.П.Амелина, А.В.Романенко, Э.Ю.Соловьева
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава
России, Москва

Статья посвящена церебральной болезни малых сосудов (ЦБМС) в контексте одного из наиболее распространенных патологических процессов, играющих важную роль в развитии как острых, так и хронических форм нарушения мозгового кровообращения. В то же время это системное расстройство, при котором страдают различные органы. Подчеркивается, что основными этиопатогенетическими факторами поражения сосудов мелкого калибра являются эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и окислительный стресс. Так, ввиду тонких механизмов повреждения тканей метаболически-ангиогенного характера при развитии микроангиопатии, а также тесной ее связи с коморбидными патологическими состояниями, ЦБМС становится ключевой при развитии сахарного диабета (СД). Именно проблема разрушения взаимодействия вышеописанных механизмов является основополагающей задачей в лечении данной группы больных. Медикаментозная терапия у таких пациентов должна быть этапной для предотвращения полипрагмазии и в то же время комплексной. На основании обзора литературы препарат дипиридамола, обладающий плейотропными эффектами, может рассматриваться как одно из патогенетически обоснованных средств в комплексной медикаментозной коррекции при лечении церебральной микроангиопатии.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, коморбидность, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, воспаление, окислительный стресс, дипиридамола.

Etiopathogenetic and Therapeutic Aspects of Cerebral Microangiopathy

I.P.Amelina, A.V.Romanenko, E.Yu.Solovyeva
Pirogov Russian National Research Medical
University of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow

The article describes cerebral small vessel disease (SVD) as one of the most common pathological processes that play an important role in the development of both acute and chronic forms of cerebrovascular disorders. At the same time, it is a systemic disease which affects various organs. It is emphasized that the main etiopathogenetic factors of small vessel lesions are: endothelial dysfunction, systemic inflammation, and ox-

idative stress. So, due to the subtle mechanisms of tissue damage of a metabolic-angiogenic nature during the development of microangiopathy, as well as its close connection with comorbid pathological conditions, cerebral small vessel disease becomes a key in the development of diabetes mellitus (DM). The fundamental problem in the treatment of this group of patients is the destruction of the aforementioned mechanisms' interaction. Drug therapy in such patients should be staged, in order to prevent polypharmacy, and complex at the same time. Based on a literature review, the drug dipyridamole, which has pleiotropic effects, can be considered as one of the pathogenetically substantiated agents in the complex drug correction in the treatment of cerebral microangiopathy.

Keywords: cerebral microangiopathy, comorbidity, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, dipyridamole.

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), которая приводит к острым и хроническим формам сосудисто-мозговой недостаточности, является одной из главных медико-социальных проблем нашего времени. За 2016 г. цереброваскулярные болезни были зарегистрированы в 7009 случаях, при этом впервые диагноз был поставлен 1116 больным [1].

Эпидемиологическую ситуацию в мире по цереброваскулярной патологии характеризует широкая распространенность и прогнозируемое в дальнейшем увеличение частоты сосудистой патологии мозга, связанное с увеличением продолжительности жизни населения, которое в свою очередь сопровождается повышением числа лиц старшей возрастной группы [2]. Поэтому своевременное выявление у пожилых больных сопутствующих соматических заболеваний, которые в свою очередь приводят к прогрессированию цереброваскулярных нарушений, а также уточнение их патогенетических механизмов позволит оптимизировать профилактику и лечение больных с указанными коморбидными состояниями.

Этиопатогенетические аспекты БМС

В структуре цереброваскулярной патологии ишемическое поражение мозга занимает ведущее положение и представлено 2 главными синдромами: инфарктом мозга, который связан с патологией крупных экстра- и интракардиальных артерий или кардиогенными эмболиями, и церебральной микроангиопатией (поражение мелких перфоризирующих артерий, артериол, капилляров, венул и мелких вен).

Церебральная микроангиопатия/болезнь малых сосудов (БМС) (в России входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии, за рубежом классифицируется как small vessel disease/cerebral microangiopathy) считается одной из наиболее частых причин хронических форм ЦВБ. В большей степени это обусловлено тем, собственно, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые считаются артериями конечного типа, которые практически не анастомозируют друг с другом [3]. Эти артерии всегда поражаются при сахарном диабете (СД), артериальной гипертензии (АГ), а также при их комбинации. Стойкое повышение системного артериального давления (АД), высокое пульсовое давление, связанное с отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга (отсутствие демпфирующего механизма, способного сгладить амплитуду пульсовой волны), и ряд других не менее

важных причин приводят к образованию изменений физических свойств и структуры сосудистой стенки [4]. Все это осложняется и тем, что малые церебральные артерии также выполняют функции резистивного сосудистого русла, они имеют исключительно главную роль в реализации ауторегуляции кровоснабжения головного мозга. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, это в свою очередь способствует нарушению перераспределения крови в полости черепа и нестабильности поступления крови к нуждающимся в ней областям головного мозга [5].

Церебральная микроангиопатия протекает не так опасно, как острое нарушение мозгового кровообращения, хотя и оно нередко ведет к выраженному ухудшению качества повседневной жизни людей возрастной группы. Структурное повреждение головного мозга, которое связано с заболеванием сосудов мелкого калибра – это ведущий фактор развития когнитивных нарушений, около 40% деменций в мире [6] и 1/5 инсультов, которые случаются в течение года во всем мире [7]. Поражение малых сосудов – одна из самых распространенных причин «немых» инсультов, заболеваемость которыми в популяционных исследованиях составляет около 2–3% пожилых людей в году [8].

Патология малых сосудов весьма разнообразна. В развитии заболевания главными причинами считаются АГ, как один из главных факторов риска начала заболевания, артериосклероз, амилоидная ангиопатия, генетические или наследственные нарушения, поражения мелких сосудов, которые сопряжены с воспалением и иммунной патологией, коллагеноз вен. [9]. Старение, гипергомоцистеинемия, постменопауза, дислипидемия, курение, СД, а также влияние других сердечно-сосудистых факторов риска также могут способствовать развитию микроангиопатии.

Трудности в изучении БМС выражаются частым почти бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике. Современные достижения в понимании патогенеза церебральной болезни малых сосудов (ЦБМС) основаны на клинко-патологических работах С.М. Fisher 1955–1973 гг. и сопряжены за последние годы с активным развитием метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9, 10]. L.Pantoni с точки зрения патогенеза [9, 11] классифицирует БМС на 6 типов:

- 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА);
- 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА);
- 3) наследственная или врожденная БМС (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена COL4A1 и др.);
- 4) воспалительная и иммуноопосредованная БМС (васкулиты, инфекции);
- 5) венозный коллагеноз;
- 6) другие варианты.

При этом эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая способствует пропитыванию компонентов плазмы, а также миграции клеток в сосудистую стенку с нарушением ее нормального строения, повреждением гладкомышечных клеток и отложением фибрина,

рассматривается в настоящее время как ведущее звено патогенеза БМС. Ключевыми функциями эндотелия являются: барьерная, гемостатическая, секроторная, вазотоническая, которые принимают участие в процессах воспаления и ремоделировании сосудистой стенки, а также в антиатерогенном и антитромботическом процессе. Нарушение одной из вышеперечисленных функций может приводить к возникновению ряда системных заболеваний, в особенности сердечно-сосудистых – атеросклероза сосудов нижних конечностей [12, 13], дилатационной кардиомиопатии [14], острого венозного тромбоза [15], хронических заболеваний вен [16], легочной гипертензии [17], сердечной недостаточности [18], СД [19].

Эндотелиальные клетки контролируют артериальный тонус и кровоток в сосудистом русле путем выделения вазоактивных веществ, таких как окись азота (NO), простаглицлин, эндотелий гиперполяризующий фактор (EDHF), которые в свою очередь стимулируют расширение сосудов, и увеличение вазоконстрикторных факторов, таких как ангиотензин II (АТ-II) и эндотелин (ЕТ-1). Основной причиной эндотелиальной дисфункции служит влияние на клетки гипоксии, микробных токсинов, оксидативного стресса, иммунологических агентов, провоспалительных цитокинов, а также механических факторов [20–24]. Результатом таких влияний служит полярная смена профиля секреторируемых веществ: антикоагулянт и фибринолитики сменяются прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, вазодилаторы сменяются вазоконстрикторами, активируются синтез провоспалительных медиаторов и экспрессия молекул адгезии. Но в микрососудах регулирование кровотока, преимущественно, осуществляется не эндотелий-зависимыми вазодилаторами, однако эндотелий-зависимая вазодилатация преобладает в случае повышенной потребности в кислороде [25].

Окислительный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода (свободнорадикальных соединений), значительно инициирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции [26]. При выраженном окислительном стрессе также и при нормальном синтезе NO случается его стремительная инактивация. С иной стороны, поврежденный эндотелий сам вырабатывает активные формы кислорода и содействует активации лейкоцитов и тромбоцитов. Возникающие активированные тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы высвобождают NO, который ведет взаимодействие с супероксид анион-радикалом, генерируя таким образом воспалительный процесс в сосудистой стенке.

Свободнорадикальное окисление (СРО) является процессом непосредственного переноса атомов кислорода на субстрат с образованием перекисей, альдегидов, кетонов, индуцирующих реакции перекисного окисления с взаимодействием активных форм кислорода – супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала [27]. В физиологических условиях СРО нужно для нормального физиологического функционирования всего организма. В случае патологического усиления окислительного стресса повреждаются клетки, а также происходят процессы разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, деполяризуется дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), ингибируются ферментативные системы, повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, происходит утрата эластических свойств, вплоть до разрыва и гибели клетки. Окислительный стресс имеет весомую роль

и считается общим в патогенезе атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов и иных сердечно-сосудистых заболеваний [27–29].

Возникновение свободных радикалов – главный механизм нейронального повреждения в итоге ишемии–реперфузии ткани головного мозга [30, 31]. Активация свободнорадикальных процессов возникает не только при острой ЦВБ и реперфузии, когда данный процесс развивается лавинообразно, но и у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, что в свою очередь повышает риск ухудшения течения и прогноза хронической ЦВБ [32]. При этом гипергликемия, гипергомоцистеинемия, гиперлипидемия и инсулинорезистентность, комбинирование вышеуказанных факторов способны активировать процесс системного воспаления, нарушение синтеза оксида азота, возникновение избыточного количества свободных радикалов (оксидантный стресс), эти процессы могут приводить к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [33].

Исходя из вышеизложенного, заболевание малых сосудов головного мозга, непосредственно связанное с возрастом и сосудистыми факторами риска, является одним из наиболее часто встречающихся патологических процессов в развитии инсульта и когнитивных нарушений [34]. В то же время это системное расстройство, при котором страдают большинство органов с различными типами тканевых изменений, но имеющие сходные патогенетические механизмы [35].

В фокусе современных научных исследований – изучение механизмов взаимосвязи микроангиопатии при цереброваскулярной болезни с коморбидными патологическими состояниями, в первую очередь – сахарным диабетом.

Диабетические микроангиопатии

СД в силу стремительного увеличения числа больных во всем мире и тяжелых осложнений заболевания для больного, а еще самой быстрой из всех хронических процессов инвалидизацией и высочайшей смертностью, является неинфекционной эпидемией XXI века. По мониторингам, к 2045 г. сахарным диабетом будут больны около 629 млн человек во всем мире [36].

Многим исследователям удалось проследить связь между сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [37], это в свою очередь акцентирует внимание на высокую коморбидность сосудистых факторов риска. По данным национального реестра Шотландии, из 248 400 пациентов, которые страдают от сахарного диабета второго типа (средний возраст 67,5 года, средняя продолжительность сахарного диабета 7,8 года), у 32% больных в анамнезе были предшествующие сердечно-сосудистые заболевания (35% мужчин, 29% женщин). Приблизительно у 65% мужчин и у 68% женщин отмечались ≥ 2 следующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 7\%$, систолическое артериальное давление (САД) >130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) >80 мм рт. ст., общий холестерин ≥ 5 ммоль/л, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², курение в настоящий момент [38].

Не учитывая отличие этиологических факторов сахарного диабета и цереброваскулярной болезни, особенности их патогенеза во многом похожи, например в основе лежат функциональные расстройства нейрональной активности с дальнейшими морфоло-

гическими нейронально-глиальными нарушениями, которые имеют сильное влияние на когнитивную сферу и создающие очаговый неврологический дефицит. Увеличенный риск развития цереброваскулярных заболеваний у больных СД связан с высокой частотой распространенности среди больных, у которых имеется поражение как мелких (микроангиопатия), так и крупных (макроангиопатия) артерий, нарушение коагуляции, АГ [39].

Главными осложнениями сахарного диабета являются диабетическая нефропатия (ДН) (специфическое поражение сосудов почек) и ретинопатия (ДР) (поражение сосудов глаз). Макроангиопатии (ИБС, цереброваскулярные нарушения, облитерирующие поражения периферических сосудов) являются следствием атеросклероза, который у пациентов с сахарным диабетом наступает прежде и проходит сложнее [40]. В том числе и при короткой продолжительности сахарного диабета второго типа уже 35% больных имеют непролиферативную ДР, 14% – препролиферативную, 28% – ДН на стадии микроальбуминурии, 55% – клинические стадии ДН [41].

В Южной Корее на основании базы данных NHIS-NSC (National Health Insurance Service–National Sample Cohort – Национальная служба медицинского страхования – национальная выборка) было проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 7123 больных СД 2-го типа без микрососудистых либо макрососудистых осложнений. За 4-летний этап у 15,8% больных развились микрососудистые осложнения, а у 6,5% были зарегистрированы ИБС или же цереброваскулярные осложнения [42].

Присутствие микроваскулярной дисфункции у пациентов СД связано с понижением церебральной ауторегуляции, главная обязанность которой заключается в поддержании мозгового кровотока (перфузии) в широком спектре системного артериального давления [43]. Более 70–80% больных СД 2-го типа страдают от АГ [44]. Каждое несоблюдение церебральной ауторегуляции имеет возможность потенциально приводить к повреждению мозга и дальнейшему когнитивному ухудшению. Вследствие этого ведение больного с СД нуждается в более строгом соблюдении целевых показателей системного АД. Тесная связь между СД и АГ опосредуется с помощью адренергической системы, главным механизмом которой служит инкретин-опосредованный контроль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изменения в системе кальций–кальмодулин способствуют увеличению уровня внутриклеточного кальция, собственно, что ингибирует транскрипцию гена инсулина в клетках поджелудочной железы. Эти изменения приводят к развитию диабетической нефропатии, внеклеточному накоплению жидкости и увеличению жесткости артериол [45].

Выраженность и длительность нарушений углеводного обмена при сахарном диабете имеют ведущую роль в повреждении органов и тканей. Долгая и стойкая гипергликемия – главный фактор развития сосудистых осложнений СД, которая ведет к активации многоступенчатого каскада метаболических нарушений, совместной конечной точкой которых считаются: уменьшение кровотока, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, эндотелиальная дисфункция [46–48]. Хроническая гипергликемия инициирует развитие целого каскада патологических процессов: гликозилирование структурных белков базальных мембран микрососудов, уменьшение синтеза гликозаминогликанов, пролиферацию эндоте-

лия и мезангиального матрикса. Вместе с этим под воздействием конечных продуктов гликозилирования происходит снижение простациклина в эндотелии и увеличение тромбоксана, что в свою очередь служит дополнительной предпосылкой нарушения микроциркуляции, повышенного тромбообразования [49–53]. Гипергликемия разными путями (прямым и опосредованным) через механизмы ЭД содействует важным нарушениям в образовании коагуляционного гомеостаза за счет увеличения прокоагулянтной активности плазмы [54]. В итоге микроангиопатия при СД проявляется микротромботическими осложнениями и устойчивыми спастическими феноменами капилляров, которые содействуют развитию дегенеративно-ишемических поражений нервных волокон [55].

Согласно одной из недавних гипотез, тканевая гипоксия в нейронах и шванновских клетках, ухудшающая оксидантный стресс и воспалительные процессы, может быть первоначально вызвана не очевидным уменьшением эндоневрального кровоснабжения, а быстрее нарушением регуляции капиллярного кровотока, собственно это и приводит к увеличению гетерогенности времени капиллярного кровотока а, значит, и к нарушению экстракции диффузных молекул, таких как кислород и глюкоза [56, 57]. По сведениям M. Brownlee, увеличенная продукция супероксида в митохондриальной электроно-транспортной цепи, в собственную очередь, ведет к инициации гипергликемии, которая считается пусковым фактором развития микрососудистых повреждений при диабете [58–63]. Из-за этого окислительный стресс считается главным соединяющим звеном между развитием гипергликемии и диабетической микроангиопатии [58, 59, 64].

Уязвимым при гипергликемии считается и орган зрения, более опасным поражением которого считается диабетическая ретинопатия. У лиц трудоспособного возраста среди населения развитых стран мира диабетическая ретинопатия – одна из главных причин уменьшения остроты зрения и слепоты, которая у пациентов СД начинается в 25 раз чаще, чем в совместной популяции [41, 65]. Хотя нарушение микроциркуляции является классическим признаком осложнений СД, известно, что нейродегенерация сетчатки происходит быстрее. Нейродегенерация сопровождается апоптозом нейронов и дисфункцией глии, а ранние аномалии микроциркуляции характеризуются увеличением проницаемости сосудов, нарушением микрососудистой гемодинамики и вазорегрессией (утратой перицитов и повреждением эндотелия) [66]. Прогрессирующая дисфункция эндотелиальных клеток имеет важную роль в следующих морфоструктурных и патофизиологических изменениях сетчатки: в утолщении мембраны капиллярного базального сосуда, потере периваскулярных клеток, повреждении барьера сетчатки и неоваскуляризации [67, 68].

Поражению периферической нервной системы неразрывно сопутствует сахарный диабет, служа его характерным осложнением. Диабетическая нейропатия (ДПН) – патогенетически связанное с СД взаимодействие синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного поражения спинномозговых нервов (дистальная или периферическая нейропатия) и вегетативной нервной системы (висцеральная или автономная нейропатия) [69]. В одном ряду с микроангиопатией сосудов сетчатки и почек ДПН считается одной из ключевых причин уменьшения продолжительности и качества жизни пациентов СД.

Клиническая картина ДПН определяется выраженностью метаболических расстройств и степенью структурных изменений в периферической нервной системе [70]. Поражение волокон малого диаметра проявляется нарушением или потерей болевой и температурной чувствительности, а также вегетативно-трофическими расстройствами, которые могут быть причиной возникновения диабетической стопы [71]. Поражение миелинизированных толстых волокон вызывает чувство онемения, нарушение тактильной, мышечно-суставной, дискриминационной чувствительности, которое в тяжелых случаях ведет к сенсорной атаксии (атактическая походка), и в свою очередь нарушает повседневную активность больных, и часто является причиной падения и возникновения переломов [72].

Из всех форм ДПН дистальная симметричная сенсорная или сенсомоторная полинейропатия считаются наиболее частой и составляет 75% от всех диабетических нейропатий [73]. По данным D. Ziegler и соавт. [74], данная полинейропатия выявляется у 30% пациентов СД в условиях стационара и у 25% пациентов, наблюдающихся амбулаторно.

Таким образом, при сахарном диабете имеется комбинирование факторов ишемического-гипоксического повреждения и метаболических расстройств, оказывающих выраженное негативное воздействие на сосудистое микроциркуляторное русло, а также на состояние эндотелиоцитов, выстилающих сосудистую стенку. В последствии, эти нарушения ведут к образованию морфофункциональных нейроглиальных расстройств, схожих по патоморфологической картине, к тяжелому течению хронической ишемии «чисто» сосудистого характера, из-за не только однотипности клинических проявлений при патологических процессах в различных органах, но и диктующую единую методологию подходов к их профилактике и адекватной терапии. По этой важной причине пациенты с СД или ассоциированными нарушениями обмена глюкозы (метаболический синдром) должны рассматриваться клиницистом под призывом полиморбидности, в первую очередь учитывая наличие церебральной и периферической эндотелиальной дисфункции.

Лечение

Главные стратегии лечения микроангиопатии включают:

- нормализацию АД, углеводного и липидного обмена при их нарушении;
- лечение сопутствующих сосудистых заболеваний;
- борьбу с курением, ожирением и гиподинамией, контроль сосудистых факторов риска;
- ограничение употребления алкоголя, животных жиров, соли.

Немаловажным дополнением к указанным направлениям терапии являются лечебно-профилактические мероприятия в виде регулярных физических нагрузок, оказывающих разнообразное воздействие на организм, нормализующие уровень АД и концентрацию глюкозы в крови, содействуя поддержанию когнитивных функций и замедлению темпов нарастания их нарушений [75].

Патологические процессы в малых сосудах ведут к нарушению ГЭБ с миграцией протеинов плазмы через поврежденный эндотелий, приводя к нарушению циркуляции межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах (заболачивание) и активации макрофагов с развитием местного воспаления [76]. В связи с этим профилактика и лечение заболеваний у такой группы больных должны быть направлены на

ГЭБ, эндотелий и микрососудистую функцию. Беря во внимания существующие обстоятельства, терапия ангиопатий должна осуществляться за счет коррекции энергодефицита продолжительными курсами антиоксидантов и антигипоксантов, саногенетическое действие которых направлено на стимуляцию работы энергосберегающих шунтов цикла Кребса. Использование таких методов коррекции расстройств энергодефицита позволяет замедлить формирование последующих стадий метаболически-ангиогенных механизмов развития болезни. Саногенетические механизмы действия энергокорректоров основаны: на прямом стимулировании ресинтеза глюкозы, значительной активации синтеза АТФ и устранении ацидоза (актовегин); на стимулировании энергосберегающего шунта Робертса, активирующего обменные процессы в центральной и периферической нервной системе и предотвращающего прогрессирование оксидантного стресса (препараты янтарной кислоты); на активации собственных антиоксидантных систем (аскорбиновая кислота); на активации энергосберегающего шунта цикла Кори, предотвращающего повреждение фосфолипидов мембран (цитиколин) [77].

Коррекция эндотелиальной дисфункции возможна при помощи применения эндотелио- и ангиопротекторов, механизмы действия которых лежат на основе поддержания активности и структурной целостности эндотелия (алпростадил, сулодексид), поддержании реологических свойств и текучести крови за счет уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола, клопидогрел), на поддержании реологических свойств и текучести крови за счет воздействия на эритроциты (дипиридамола, пентоксифиллин, винпоцетин), на поддержании текучести крови и предотвращении тромбообразования за счет нормализации механизмов свертывания крови (варфарин, гепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция) [77].

Применение дипиридамола в лечении микроангиопатии

В настоящее время взор практикующего врача устремлен на плейотропные препараты. Довольно интересны данные относительно дипиридамола, который сочетает в себе многочисленные эффекты. В целом ряде исследований замечено, что в дополнение к традиционному сосудорасширяющему и антитромботическому действиям дипиридамола может обладать противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, а также эндотелиопротективным действием.

Известно, что дипиридамола усиливает NO-опосредованный вазодилатационный эффект [78] и угнетает возникновение активных форм кислорода эндотелиальными клетками, что позволяет улучшить окислительно-восстановительный баланс эндотелия. Таким образом, дипиридамола регулирует NO-опосредованную вазодилатацию вместе с выделением супероксида из эндотелия [79]. В результате этих комбинированных (вазодилататорного и антиагрегантного) эффектов дипиридамола способствует улучшению перфузии ткани. Изменение динамики активности тромбоцитов и васкулярной реактивности позволяет улучшить церебральную перфузию, за счет чего препарат владеет нейропротективным эффектом, что клинически проявляется улучшением когнитивных функций [80].

Хроническое прогрессирующее воспаление и окислительный стресс являются отличительными призна-

ками инсульта и ишемических осложнений. Как высокопотенциальный окислительный агент, который передает электроны от гидрофильных и гидрофобных молекул, дипиридамола «убирает» продукты свободнорадикального окисления, повышает васкулярную протекцию. Во многих экспериментальных исследованиях было показано, что нейтрализация свободных радикалов предотвращает возникновение патологической вазореактивности и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [81, 82], что значимо для профилактики церебральной микроангиопатии. Низкие дозы дипиридамола оказали эффективное воздействие в предотвращении индуцированной ангиопатии и нефропатии на экспериментальных моделях СД посредством снижения вазоренального окислительного стресса [83].

Подытожив, стоит отметить, что дипиридамола обладает антиоксидантными качествами и может угнетать возникновение активных форм кислорода (АФК) в тромбоцитах и клетках эндотелия [84]. Считается, что антиоксидантные свойства дипиридамола в клетках сосудов в некоторой степени опосредованы угнетением воспалительного сигнального пути NF-κB; при этом окислительно-восстановительный статус дипиридамола регулирует его антиоксидантное воздействие [84]. Обладая плейотропным и антиоксидантным свойствами дипиридамола способен стабилизировать тромбоциты и мембраны сосудов, а также предотвращать окисление липопротеинов низкой плотности; данные качества определяют некоторые терапевтические преимущества препарата при лечении заболеваний сосудов [85]. Кроме классического антитромботического действия, дипиридамола воздействует на сосудистую стенку посредством прямых и непрямых воздействий на эндотелий, таких как ингибирование пролиферации, антиоксидантное и противовоспалительное действие, данные эффекты могут частично пояснять клинические преимущества применения препарата с целью вторичной профилактики возникновения инсульта [79]. Вместе с тем, показано, что применение дипиридамола статистически значимо снижает уровень супероксидного радикала и карбониллов белков в ишемизированных тканях при экспериментальном сахарном диабете, что подтверждает наличие у препарата антиоксидантного действия [86].

В конечном счете противовоспалительный эффект дипиридамола направлен на ключевое звено патогенеза атеросклероза. Многие другие препараты также обладают противовоспалительным действием, которое проявляется в снижении активности клеточных компонентов воспаления (активация нейтрофилов и моноцитов, а также конъюгатов лейкоцитов, тромбоцитов) и/или растворимых биомаркеров (таких как С-реактивный белок, цитокины и ИЛ) [76]. В данном аспекте применение дипиридамола считается более перспективным [76, 87]. Он сдерживает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2), ФНО-α, в большей части замедляя транслокацию р65-субъединицы ядерного фактора κB в ядро [88].

В исследовании M.Massaro и соавт. [89] человеческие мононуклеары периферической крови и клеточные линии лейкоцитарной моноцитарной лимфомы человека (U937) после обработки дипиридамола стимулировали с помощью добавления фактора некроза опухоли α (TNFα) или форболмирилатацетата (ФМА). В результате обработки человеческих мононуклеаров периферической крови и U937 дипиридамолом наблюдалось снижение индуцированной TNFα и ФМА-активности MMP-9, выделения белка, а также экспрессии мРНК MMP-9 [89].

Матричная металлопротеиназа-9 (ММР-9) играет главную роль в развитии инсульта, потому что она ускоряет распад матрикса, а также увеличивает размер инфаркта головного мозга. [89]. Любопытно, что эти ингибиторные эффекты дипиридамола не зависят от вызванного им же увеличения уровней цАМФ и цГМФ [89]; это дает возможность с большой степенью убежденности говорить о противовоспалительных эффектах дипиридамола. В дополнении дипиридамола статистически значимо угнетал связанную с TNF α активацию NF- κ B и ядерную транслокацию субъединицы p65 NF- κ B [89]. Так, дипиридамола обладает способностью уменьшать экспрессию и высвобождение ММР-9 за счет механизма, который включает ингибирование p38 MAPK (активируемая митогеном протеинкиназа) и NF- κ B [89]. Одновременно с вышеизложенным, было показано, что дипиридамола способен вызывать обратное развитие нарушений кратковременной пространственной памяти у крыс с экспериментальными сосудистыми когнитивными нарушениями. Данный защитный эффект был отмечен за счет противовоспалительных свойств дипиридамола [90]. К тому же, при моделировании кровотечения у крыс терапия дипиридамолом улучшала функцию сердца и предотвращала его повреждение. В данном исследовании показано, что дипиридамола обладает действием уменьшать количество клеток воспаления и отечных митохондрий, а также снижать уровень TNF α в плазме крови [91].

За последние годы в связи с увеличением в общей популяции пациентов, которые перенесли вирусные инфекции [92], перспективным является использования дипиридамола в качестве индуктора интерферона (ИФН), учитывая его выраженное модулирующее действие на функциональную активность системы ИФН (повышение сниженной продукцию ИФН- α и ИФН- γ лейкоцитами крови *in vitro*; стимулирование неспецифической противовирусной резистентности) [93].

Важным качеством дипиридамола является его способность стимулировать ангиогенез с повышением образования эндотелиального фактора роста и капиллярной сети за счет воздействия аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах, что улучшает деформируемость эритроцитов [76]. Данный эффект стимуляции ангиогенеза важен для пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых в результате повышается толерантность к физической нагрузке, и для больных с дисфункцией левого желудочка, у которых увеличивается фракция выброса сердца.

Таким образом, рассмотрение плейотропных эффектов дипиридамола свидетельствует о перспективности его использования для лечения микроангиопатии и профилактики сосудистых нарушений у коморбидных пациентов. Предусматривается, что способность дипиридамола утилизировать пероксидные радикалы, уменьшать естественное воспаление и обеспечивать длительное увеличение уровней аденозина в интерстиции даже более важна для профилактики повреждений сосудов и тканей, чем классический антитромботический эффект препарата [94].

В заключении важно обратить внимание: понимание молекулярных компонентов, которые лежат в основе эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, гипоперфузии, воспаления, нарушения функции гематоэнцефалического барьера и связанной с ними микроангиопатией, дает ключ к современным тактикам терапии, формируя фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции. Лечение таких пациентов

должно быть этапным для предотвращения полипрагмазии и в то же время комплексным. Применение сочетаний лекарственных препаратов, которые влияют на основные патогенетические механизмы патологических процессов (энергодифицит, нарушение целостности мембран клеток, нейромедиаторный дисбаланс), делает возможным решить эти проблемы и сохранить нейробиохимическое равновесие: с одной стороны, влияя на все звенья ишемического каскада, с другой – регулировать энергетические и трофические возможности организма в целом.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. М.: 2017. – 170 с. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf / Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Zdravookhranenie v Rossii 2017. Statisticheskij sbornik. M.: 2017; 170. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf [in Russian]
2. Оганов Р.Г. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями – вклад государства, гражданского общества и человека. В кн.: Материалы IX Всероссийского форума: Здоровье нации – основа процветания России. М.: 2015. / Oganov R.G. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami – vklad gosudarstva, grazhdanskogo obshchestva i cheloveka. V kn.: Materialy IX Vserossijskogo foruma: Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii. M.: 2015. [in Russian]
3. Blinder P., Tsai P.S., Kauffhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci* 2013; 16: 889–97. <http://doi.org/10.1038/nn.3426>
4. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009. / Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Patologicheskaya anatomiya narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noj gipertenzii. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]
5. Nishimura N., Rosidi N.L., Iadecola C., Schaffer C.B. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1914–27. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.157>
6. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013; 80: 844–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
7. Lozano R., Naghavi M., Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Johns N., Wulf S., Chou D., Murray C. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013; 380: 2095–128. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61326-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61326-4)
8. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent Brain Infarcts: A Systematic Review. *Lancet Neurology* 2007; 6: 611–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)
9. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May; 12 (5): 483–97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
11. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016 Jan; 11 (1): 6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
12. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины.* – 2017. – № 16 (1). – С. 108–18. / Dunaevskaya S.S., Vinnik Jy.S. Razvitiye endotelial'noj disfunktsii pri obliteriruyushchem ateroskleroze sosudov nizhnikh konechnostej i markery prognozirovaniya techeniya zabolevaniya. *Bjulleten' sibirskoj meditsiny.* 2017; 16 (1): 108–18. [in Russian]

13. Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А. и др. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2013. – № 2. – С. 12–9. / Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Gerasimov A.A. i dr. Profilaktika restenoza v rekonstruktivnoj khirurgii magistral'nykh arterij. Nauka molodykh – Eruditio Juvenium. 2013; 2: 12–9. [in Russian]
14. Nakayama M., Yamamuro M., Takashio S. et al, Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is associated with coronary endothelial dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. Heart Vessels 2017; 33 (4): 393–402.
15. Брюшков А.И., Ершов П.В., Сергеева Н.А. и др. О возможной роли эндотелиальной дисфункции в развитии острого венозного тромбоза. Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – № 22 (1). – С. 91–6. / Bryushkov A.I., Ershov P.V., Sergeeva N.A. i dr. O vozmozhnoj roli endotelial'noj disfunktsii v razvitii ostrogo venoznogo tromboza. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2016; 22 (1): 91–6. [in Russian]
16. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A. et al. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. Ann. Vasc. Surg. 2018; 46: 380–93.
17. Frump A., Prewitt A., de Caestecker M. EXPRESS: BMP2 mutations and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. Pulm. Circ. 2018; 1: 2045894018765840.
18. Chong A.-Y., Blann A.D., Lip G.Y.H. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. Q.J. Med. 2003; 96: 253–67.
19. Peng H.Y., Li H.P., Li M.Q. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by upregulating miR-137 in gestational diabetes mellitus. Microvasc. Res. 2018; 118: 90–100.
20. Wu M., Thiagarajan M. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annual review of medicine. 1996; 47 (1): 315–331. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.315>
21. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. International journal of biological sciences. 2013; 9 (10): 1057. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
22. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. J Am Coll Cardiol. 2007; 49 (25): 2379–2393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>
23. Papaioannou T.G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. Hellenic J Cardiol. 2005; 46 (1): 9–15.
24. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова. – 2012. – № 4. – С. 151–156. / Suchkov I.A. Korrektsiya endotelial'noj disfunktsii: sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury). Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P.Pavlova. 2012; 4: 151–156. [in Russian]
25. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord. 2010; 11 (1): 61–74. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9134-4>
26. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001; 104: 22: 2673–2678. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>
27. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 18. – С. 767–769. / Neverov I.V. Mesto antioksidantov v kompleksnoj terapii pozhiykh bol'nykh IBS. Russkij meditsinskij zhurnal. 2001; 9: 18: 767–769. [in Russian]
28. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А., Сидоренко О.А. Место Актовегина в лечении больных с нестабильной стенокардией. Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 1 (14). / Nikonov V.V., Nud'ga A.N., Kovaleva E.A., Sidorenko O.A. Mesto Aktovegina v lechenii bol'nykh s nestabil'noj stenokardiej. Meditsina neotlozhiykh sostoyanij. 2008; 1 (14). [in Russian]
29. Ушкалова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства Актовегина у кардиологических больных. Трудный пациент. – 2005. – № 3. / Ushkalova E.A. Antioksidantnye i antigipoksicheskie svojstva svojstva Aktovegina u kardiologicheskikh bol'nykh. Trudnyj patsient. 2005; 3.
30. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. Ступин В.А., Болевич С.Б., Свищева С.П., Орлова А.С., Комаров А.Н., Орлов В.А., Аброськина О.В., Елисеев Е.В., Сохова О.А., Богатырева М.Д. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодефицита. Кардиоваскул. терап. и профил. – 2012. – № 11. – С. 50–55. / Rumyantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. Stupin V.A., Bolevich S.B., Svishcheva S.P., Orlova A.S., Komarov A.N., Orlov V.A., Abros'kina O.V., Eliseev E.V., Sokhova O.A., Bogatyreva M.D. Sovremennyye kontseptsii lecheniya patsientov s sosudistoj komorbidnost'ju. Chast' 1. Korrektsiya tkanevogo energodefitsita. Kardiovaskul. terap. i profil. 2012; 11: 50–55. [in Russian]
31. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. Int. J. Stroke. 2009; 4: 6: 461–470. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
32. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни. Фундаментал. исслед. – 2012. – № 8. – С. 220–224. / Orlova A.S. Somaticheskie rasstrojstva i svobodnoradikal'nye protsessy pri tserebrovaskulyarnoj bolezni. Fundamental. issled. 2012; 8: 220–224. [in Russian]
33. Kampoli A.M., Tousoulis D., Briasoulis A., Latsios G., Papageorgiou N., Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. Curr Pharm Des. 2011; 17 (37): 4147–58. <https://doi.org/10.2174/138161211798764825>
34. Pantoni L., Gorelick P.B. A book review on Cerebral Small Vessel Disease: Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2014; 371. doi: 10.1017/CBO9781139382694
35. Kwon H.M., Lynn M.J., Turan T.N. Frequency, risk factors, and outcome of coexistent small vessel disease and intracranial arterial stenosis: results from the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) Trial. JAMA Neurol. 2016; 73: 36–42. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3145PubMedGoogle Scholar
36. International Diabetes Federation. 2017. International Diabetes Federation: IDF Atlas. Brussels, Belgium.
37. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 2: 41: 2035–2038.
38. McGurnaghan S., Blackburn L.A.K., Mocevic E., Haagen Pantou U., McCrimmon R.J., Sattar N., Wild S., Colhoun H.M. Cardiovascular disease prevalence and risk factor prevalence in type 2 diabetes: a contemporary analysis. Diabetic Medicine. 2018 Sep. doi: 10.1111/dme.13825. [Epub ahead of print].
39. Lange L.A. et al. Heritability of Carotid Artery Intima Media Thickness in Type 2 Diabetes. Stroke. 2002; 33: 1876–1881.
40. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. Glob J Endocrinol Metab. 2017; 1 (2): 1–3.
41. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012; 366 (13): 1227–1239.
42. Cho Y.Y., Cho S.I. Treatment variation related to comorbidity and complications in type 2 diabetes: a real world analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Sep; 97 (37): e12435.
43. Kastrup J., Rorsgaard S., Parving H.H., Lassen N.A. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. Clin Physiol. 1986; 6 (6): 549–59.
44. Шестакова М.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения. Consilium Medicum. – 2001. – № 3 (2). – С. 83–7. / Shestakova M.V. Arterial'naya gipertoniya pri sakharnom diabete: epidemiologiya, patogenez i standarty lecheniya. Consilium Medicum. 2001; 3 (2): 83–7. [in Russian]
45. Cryer M.J., Horani T., DiPette D.J. Diabetes and hypertension: a comparative review of current guidelines. The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). 2016 Feb; 18 (2): 95–100.
46. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiological view. Biomedical Research. 2010; 21 (2): 147–155.

47. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577–1589.
48. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013; 93 (1): 137–188.
49. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: Медицина, 2002. – 751 с. / Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Differentsial'naya diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevanij: Rukovodstvo.* M.: Meditsina, 2002; 751. [in Russian]
50. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52. – № 4. – С. 45–49. / Bondar' I.A., Klimontov V.V. *Problemy endokrinologii.* 2006; 52: 4: 45–49.
51. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 239 с. / Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabeticheskaya nefropatiya.* M.: Universum Publishing, 2000; 239. [in Russian]
52. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. 2004. – 220 с. / Saltykov B.B., Paukov V.S. *Diabeticheskaya mikroangiopatiya.* 2004; 220. [in Russian]
53. Gambaro G. *Treat andocrinol.* 2006; 5 (4): 211–222.
54. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения. *PMЖ.* – 2016. – № 1. – С. 47–50. / Sadyrin A.V., Karpova M.I., Dolganov M.V. *Diabeticheskaya polinejropatiya: voprosy patogeneza i vozmozhnosti lecheniya.* *RMZh.* 2016; 1: 47–50. [in Russian]
55. Топчий Н.В., Топорков А.С., Денисова Н.В. Полиневропатии в работе врача общей практики – возможности диагностики, профилактики и коррекции. *PMЖ.* – 2015. – № 16. – С. 946–957. / Topchij N.V., Toporkov A.S., Denisova N.V. *Polinevropatii v rabote vracha obshchej praktiki – vozmozhnosti diagnostiki, profilaktiki i korrektsii.* *RMZh.* 2015; 16: 946–957. [in Russian]
56. Ostergaard L., Finnerup N.B., Terkelsen A.J., Olesen R.A., Drasbek K.R., Knudsen L., Jespersen S.N., Frystyk J., Charles M., Thomsen R.W., Christiansen J.S., Beck-Nielsen H., Jensen T.S., Andersen H. The effects of capillary dysfunction on oxygen and glucose extraction in diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2015; 58 (4): 666–677.
57. Goncalves N.P., Vaegter C.B., Andersen H., Ostergaard L., Calcutt N.A., Jensen T.S. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat RevNeurol.* 2017; 13 (3): 135–147.
58. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001; 414: 813–820.
59. Wu Y., Tang L., Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 752387.
60. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54: 1615–1625.
61. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010; 107: 1058–1070.
62. Chillelli N.C., Burlina S., Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a “glycoxidation-centric” point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23: 913–919.
63. Araki E., Nishikawa T. Oxidative stress: a cause and therapeutic target of diabetic complications. *J Diabetes Investig.* 2010; 1: 90–96.
64. Heng L.Z., Comyn O., Peto T., Tadros C., Ng E., Sivaprasad S. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med.* 2013; 30: 640–650.
65. Keen H., Lee E.T., Russell D. et al. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001; 14: 22–30.
66. Гусев Ю.А., Капкива С.Г., Варкентина И.В., Третьяк Е.Б. Добезилат кальция в лечении диабетической ретинопатии: главное – не упустить время. *PMЖ.* – 2016. – № 1. – С. 50–54. / Gusev Yu.A., Kapkova S.G., Varkentina I.V., Tretjak E.B. *Dobesilat calcium in the treatment of diabetic retinopathy: the main thing is not to miss the time.* *RMJ.* 2016; 1: 50–54 [in Russian].
67. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2009; 196: 193–222.
68. Crawford T.N., Alfaro D.V. 3rd, Kerrison J.B., Jablon E.P. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5 (1): 8–13.
69. Эндокринология. Национальное руководство. Под. ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. / *Endokriologiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Pod. red. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A. M.: GEOTAR – Media, 2008. [in Russian]
70. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клинко-нейрофизиологический анализ. *Журн неврол и психиат.* – 2003. – № 103 (10). – С. 15–20. / Anisimova E.I., Danilov A.B. *Nejropaticheskij bolevoj sindrom: kliniko-nejrofizjologicheskij analiz.* *Zhurn nevrologii i psixiatrii.* 2003; 103 (10): 15–20. [in Russian]
71. Левин О.С. Полиневропатия. М: МИА 2006., Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврол журн.* – 2001. – № 6. – С. 47–55. / Levin O.S. *Polinevropatiya.* M: MIA 2006., Stokov I.A., Barinov A.N. *Klinika, patogenez i lechenie boleвого синдрома pri diabeticheskoy polinevropatii.* *Nevrologicheskij zhurn.* 2001; 6: 47–55. [in Russian]
72. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24: 1: 52–57.
73. Bansal V., Kalita J., Misra U.K. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J.* 2006; 82: 95–100.
74. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008; 31: 464–469.
75. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018; 361: k1675. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1675>
76. Philip B.M., Wardlaw J.M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke.* 2015; 10: 4: 469–78. doi: 10.1111/ijls.12466
77. Ступин В.А., Румянцева С.А., Сирина Е.В. Сосудистые осложнения сахарного диабета. Учебно-методическое пособие. М.: РГМУ, 2009. / Stupin V.A., Rumyantseva S.A., Siliina E.V. *Sosudistye oslozheniya sakharnogo diabeta. Uchebno-metodicheskoe posobie.* M.: RGMU, 2009. [in Russian]
78. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P., Utz A., Walte U., Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: *in vitro* and *in vivo/ex vivo* studies. *Stroke.* 2003; 34: 764–9. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000056527.34434.59>
79. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature. *Vascular Pharmacology.* 2008; 48: 143–9. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.12.004>
80. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании. *Атмосфера. Нервные болезни.* – 2005. – № 3. – С. 8–11. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A. *Primenenie kurantila pri khronicheskom tserebrovaskulyarnom zabolevanii.* *Atmosfera. Nervnye bolezni.* – 2005. – № 3. – С. 8–11. [in Russian]
81. Nelson C.W., Wei E.P., Povlishock J.T., Konto H.A., Moskowitz M.A. Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Am J Physiol.* 1992; 263: H1356–H1362. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.263.5.h1356>
82. Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B., Chan P.H., Inouye M., Mirochnitchenko O. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998; 53: 333–8. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(97\)00313-6](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(97)00313-6)
83. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014; 87: 144–50.
84. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyridamole is acritical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50: 449–57. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31813542db>
85. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: s39–42. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.160226>

86. Pattillo C.B., Bir S.C., Branch B.G., Greber E., Shen X., Pardue S., Bir S.C., Patel R.P., Kevil C.G. Dipyridamole reverses peripheral ischemia and induces angiogenesis in the Db/ Db diabetic mouse hind-limb model by decreasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50: 262–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.714>
87. Issac T.G., Chandra S.R., Christofer R., Rajeswaran J., Philip M. Cerebral Small Vessel Disease Clinical, Neuropsychological, and Radiological Phenotypes, Histopathological Correlates, and Described Genotypes: A Review. *J Geriatrics* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/564870>
88. Barzegar A. Proton-Coupled Electron-Transfer Mechanism for the Radical Scavenging Activity of Cardiovascular Drug Dipyridamole. *PLoS ONE.* 2012; 7 (6): e39660. doi: 10.1371/journal.pone.0039660): 764–9
89. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., Pellegrino M., Calabriso N., Storelli C., Martines G., Caterina R. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost.* 2013; 109: 280–9. <https://doi.org/10.1160/th12-05-0326>
90. Melani A., Cipriani S., Corti F., Pedata F. Effect of intravenous administration of dipyridamole in a rat model of chronic cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1207: 89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05732.x>
91. Soliman M.M., Arafah M.M. Treatment with dipyridamole improves cardiac function and prevent injury in a rat model of hemorrhage. *Eur J Pharmacol.* 2012; 678: 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.12.038>
92. Arvin A., Campadelli Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis.* Cambridge University Press, 2007; 1432. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511545313>
93. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum.* – 2016. – № 18 (12). / Kareva E.N. Osobennosti farmakologicheskogo dejstviya i primeneniya dipiridamola v profilaktike i lechenii virusnykh infektsij. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 80–7. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.12.80-87 [in Russian]
94. Eisert W.G. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol.* 2012; 47: 78–86.

Сведения об авторах:

Амелина Инна Павловна – ассистент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И.Пирогова, Москва

Романенко Анна Владимировна – аспирант кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И.Пирогова, Москва

Соловьева Элла Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И.Пирогова, Москва