Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга

М.В.Путилина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉profput@mail.ru

Спорадическое заболевание мелких сосудов головного мозга является одним из наиболее распространенных патологических процессов и играет важную роль в развитии инсульта и когнитивных нарушений, в то же время это системное расстройство, при котором страдают различные органы. Поиск оптимальных препаратов для профилактики и терапии болезни мелких сосудов продолжается, появились исследования, которые в дальнейшем создадут новые лечебные стратегии. На сегодняшний день сохраняется приоритет базовой терапии (антиагрегантной, антигипертензионной, статинов).

Ключевые слова: болезнь мелких (малых) сосудов), когнитивные нарушения, наследственные заболевания, маркеры эндотелиальной дисфункции.

Для цитирования: Путилина М.В. Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 22–29. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.22-29

Review

Strategies of cerebral small vessel disease early diagnostics and therapy

М.В.Путилина✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉profput@mail.ru

Abstract

Sporadic cerebral small vessel disease is one of the most widespread pathologic processes that has an essential role in stroke and cognitive decline development and at the same time it is a systemic disorder that affects other organs. The search for optimal medications for small vessel disease prevention and treatment is still going, new studies that will result in new treatment strategies development have emerged. At present the priority for background therapy use (antiplatelet, antihypertensive, statin therapy) is preserved.

Key words: small vessel disease, cognitive decline, genetic disorders, endothelial dysfunction markers.

For citation: Putilina M.V. Strategies of cerebral small vessel disease early diagnostics and therapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 22–29. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.22-29

Спорадическое заболевание мелких сосудов головного мозга является одним из наиболее распространенных патологических процессов и играет важную роль в развитии инсульта и когнитивных нарушений [1], в то же время это системное расстройство, при котором страдают различные органы. Термин «болезнь мелких (малых) сосудов» (БМС) используется для описания ряда синдромов, патогенез которых в значительной степени неясен, возможно, связанных с повреждением перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул [2]. Причинами развития болезни могут быть артериосклероз, артериальная гипертензия (АГ), возрастные изменения головного мозга, амилоидная ангиопатия, наследственные или генетические заболевания, поражения мелких сосудов, связанные с воспалением и иммунной патологией, коллагеноз вен. Современная нейровизуализация коренным образом изменила понимание последствий заболеваний мелких сосудов для паренхимы головного мозга [3]. Применение методик магнитно-резонансной визуализации дает возможность увидеть повреждение *in vivo*, создавая множество клинических дилемм в диагностике инсульта и ранней деменции у пациентов разных возрастных групп, особенно у молодых, когда трудно выявить типичные факторы риска цереброваскулярных заболеваний [4]. *Клинические проявления БМС выходят за рамки явных острых синдромов и могут проявляться депрессией, нарушениями равновесия, падениями у пожилых, кратковременной потерей памяти, изменениями настроения, вегетативной дисфункцией* [5], кроме этого, БМС – самая распространенная причина «немых» инсультов, заболе-

ваемость которыми в популяционных исследованиях составляет приблизительно 2–3% в год у пожилых людей [6]. Поражение мелких сосудов – причина развития 45% деменций всех типов [7]. В последние годы появилось много публикаций, посвященных БМС, акцент в которых был сделан преимущественно на лакунарных инфарктах, но недавний опубликованный обзор выявил 159 различных малых субкортикальных инфарктов, которые необязательно были связаны с ишемией, а могли иметь геморрагический генез [8]. Существенные различия в использовании терминов, вероятно, способствовали путанице и трудностям в интерпретации диагнозов. Поэтому в 2013 г. экспертная рабочая группа по БМС предложила список стандартных терминов [9].

Терминология

Термин «спорадическая БМС» принят для обозначения патологических состояний с различной клинической симптоматикой при наличии сходной степени радиологических изменений, вероятно, генетического характера [10]. БМС рассматриваются как разные типы тканевых изменений. Тем не менее недавние исследования показывают, что эти особенности коррелируют, имеют общие патогенетические механизмы и, вероятно, более динамичны в развитии, чем считалось ранее [11]. Выделяют 5 основных типов болезни [12]:

1. Артериосклероз (фибриноидный некроз, липогиалиноз, микроатерома, микроаневризма, сегментарная артериальная дезорганизация).
2. Церебральная амилоидная ангиопатия.

Таблица 1. Минимально необходимые режимы для клинического изучения цереброваскулярной патологии на МРТ [20]

Цель		Срезы	Толщина среза, мм
T1-weighted	Для дифференциальной диагностики лакунарных инфарктов и расширения ПВП, дифференцирования серого и белого вещества, изучения атрофии мозга	2D аксиальный, дополнительно сагиттальный и коронарный	3–5
T2-weighted	Для оценки структур головного мозга; определения лакун в белом веществе и гиперинтенсивности ПВП, выявления старых инфарктов	2D аксиальный	3–5
DWI	Наиболее чувствительный для острых ишемических поражений, актуальный в течение нескольких недель	2D аксиальный	3–5
FLAIR	Для оценки гиперинтенсивности белого вещества, выявления корковых или подкорковых инфарктов, сравнения поражения белого вещества и ПВП и лакун	2D аксиальный	3–5
T2-weighted GRE	Для выявления кровоизлияний, ЦМК, сидероза, измерения внутрисерепного объема	2D аксиальный	3–5

3. Воспалительные и аутоиммунные БМС (васкулиты, инфекции).
4. Другие дегенеративные БМС (посттрадиционная ангиопатия, неамилоидная дегенерация микрососудов при болезни Альцгеймера).
5. Врожденная или наследственная БМС (болезнь Фабри – БФ, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CARASIL, мутации в гене COL4A1).
6. Венозный коллагеноз.

Следует обратить внимание на тот факт, все типы взаимосвязаны [13]: так, у пациентов с лакунарным инсультом выявляется расширение периваскулярных пространств (ПВП) больше, чем при других вариантах инсульта [14], у 365 больных с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией CADASIL прослеживаются корреляции с церебральными микрокровоизлияниями (ЦМК), наличием лакун и расширением ПВП [15, 16]. *Вероятнее всего, БМС следует рассматривать как болезнь всего мозга, а не изолированно как отдельные состояния* [15]. В реальной клинической практике это означает, что у пациента при поражении мелких сосудов может превалировать та или иная клиническая картина, не всегда соответствующая выявленным на магнитно-резонансной томографии (МРТ) поражениям. Атипичность клинических проявлений, отсутствие выраженной корреляции с данными нейровизуализации создает трудности для постановки диагноза, профилактики и последующего лечения БМС головного мозга. В литературных источниках акцент, как правило, делается на поздние стадии болезни, когда максимально выражен когнитивный дефицит вплоть до развития деменции [17, 18]. В то же время латентное течение БМС наиболее трудно выявить, особенно у молодых и среднего возраста без выраженных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому часто отдельно рассматривают заболевания мелких сосудов по органам: почкам, сердцу и т.д. Для правильной постановки диагноза необходимо знать маркеры БМС.

Диагностические маркеры БМС

В последние годы определены стандартизированные подходы к диагностике и интерпретации маркеров БМС. Это множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, видимые расширения ПВП (крибулы), диффузное поражение белого вещества мозга (лейкоареоз), микроинфаркты, ЦМК, церебральная атрофия. Критерии нейрорадиологических находок при БМС достаточно хорошо описаны [19, 20], остановимся более подробно на рекомендованных режимах для МРТ-исследований (табл. 1).

В связи с практически тотальным направлением пациентов на МРТ-диагностику очень часто атрофия и очаги «не-

мых» инфарктов – случайные находки у 20% здоровых пожилых людей [21]. Длительное время клиницисты игнорировали эти данные, особенно у пациентов пожилого возраста, однако многочисленные клинические наблюдения зафиксировали у этой категории лиц наличие и заметное прогрессирование различных неврологических синдромов, в том числе когнитивных расстройств. В ряде исследований было показано, что существуют общие факторы риска как для развития симптомных, так и асимптомных лакунарных инсультов (пожилой возраст, АГ, сахарный диабет, курение, недостаток витаминов) [22]. Однако оценка новых факторов риска (антифосфолипидный синдром, врожденные дисплазии и тромбофилия, последствия вирусной инфекции, длительный болевой синдром) требует использования более специфических маркеров БМС. В настоящее время клинические исследования в области биомаркеров находятся в стадии развития. Среди специфических биомаркеров наиболее значимыми являются нейрональные и глиальные [23]. К первым относят глутамат, гомоцистеин, нейрон-специфическую энлазу, тау-белок, N-ацетиласпартат, NR2-пептид, NR2-антитела. Глиальные маркеры: белок S-100β, основной белок миелина, глиальный фибриллярный белок. Среди неспецифических маркеров у больных с БМС определяют концентрации противовоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1β, фактор некроза опухоли – ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10), маркеров врожденного иммунитета и амилоидогенеза β-амилоидных пептидов 1–40 (Aβ40) и 1–42 (Aβ42). Учитывая одну из ведущих ролей в патогенезе БМС эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, рекомендуется определение С-реактивного белка и некоторых других показателей (асимметричного диметиларгинина, простаглицлина, тромбомодулина – CD141, витаминов группы В) [24]. *Тщательно обследования требуют пациенты с жалобами на головные боли, болезни почек, циститами (особенно геморрагическими) при наличии МРТ-маркеров БМС.*

Особенности клинической картины БМС

Неврологические проявления БМС состоят из широкого спектра клинических синдромов, которые обычно включают лакунарные инсульты, такие как чистый моторный гемипарез, чистый сенсорный гемипарез, атактический гемипарез, синдром «неуклюжих рук» – дизартрии, псевдобульбарный синдром. Несмотря на то что когнитивные нарушения выступают на первый план, не во всех случаях, даже при лакунарном состоянии, имеется существенный когнитивный дефект. У большинства пациентов встречаются нарушения исполнительной функции, кратковременной потери памяти, настроения, вегетативная дисфункция [25]. Клинические фенотипы БМС можно сгруппировать, причем в одних случаях прослеживается прямая связь с изменениями артериального давления, что позволило ввести новый термин «гипертоническая болезнь малых сосудов» [5], в других – такая связь отсутствует.

Психопатологические фенотипы

Психопатологические синдромы могут появляться при самых различных расстройствах, даже у здоровых людей. Поэтому основным критерием для связи БМС и психопатологических синдромов является нейровизуализационное подтверждение заболевания мелких сосудов.

Астенические расстройства

Наиболее ранние проявления БМС. Как правило, астенические расстройства преобладают у пациентов, перенесших вирусную инфекцию. Частота встречаемости астении довольно высокая и колеблется от 15 до 50% в общемедицинской практике, а при ряде заболеваний, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая obstructивная болезнь легких, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), хроническая ишемия мозга, наблюдается у 50–100% пациентов [26]. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его снижении повышается утомляемость, нарастают раздражительность, слабость, гиперестезия. Наиболее часто встречаются жалобы на повышение артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные болевые или просто неприятные ощущения в области сердца, покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный (ладони, стопы, подмышечные впадины) или генерализованный гипергидроз. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из перечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия.

Апатия и депрессивные расстройства

Апатия – симптом, выражающийся в безразличии, безучастности, отрешенном отношении к происходящему вокруг, отсутствии стремления к какой-либо деятельности, т.е. синдром, сочетающий эмоциональный, поведенческий и когнитивный компоненты [27]. Апатию нередко принимают за депрессию, хотя корреляция между ними часто низкая, а нейropsychологические профили различаются [28].

Апатия, психомоторная заторможенность, плохая исполнительная активность (по результатам тестирования когнитивных функций), депрессивное мышление (например, чувство вины или уничижительные мысли) – признак БМС у пациентов старшей возрастной группы. Больные редко жалуются на подавленность или снижение настроения, более характерна болезненная фиксация на неприятных соматических ощущениях, которые нельзя полностью объяснить имеющимися заболеваниями. Типичны жалобы на головные боли, боли в спине, суставах, внутренних органах, головокружение, шум и звон в голове. Эти особенности могут быть вместе описаны как «сосудистая депрессия». Является ли эта депрессия причиной или следствием церебрального сосудистого заболевания, до сих пор до конца не известно, хотя многие исследования показали положительную корреляцию между ними [29]. Обычно сосудистая депрессия сочетается с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Депрессия развивается как следствие микровазкулярного поражения префронтальной и субкортикальной областей головного мозга, что визуально доказано при МРТ-исследовании (появление гиперинтенсивности белого вещества глубинных отделов полушарий и субкортикально-серого вещества в T2-режиме; клеточная атрофия с уменьшением объема и толщины ростральной орбитофронтальной коры, префронтальной коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, базальных

ганглиев, сокращение объема и плотности нейронов лимбических структур, преимущественно в гиппокампе и миндалевидном теле, снижение плотности глиальных элементов) [30]. Эмоциональные расстройства тревожного-депрессивного характера могут обуславливать субъективные когнитивные расстройства. Тяжелая депрессия способна привести к развитию объективных нарушений когнитивных функций и даже имитировать деменцию (так называемая псевдодеменция) [31]. Поэтому помимо оценки эмоционального состояния в таких случаях целесообразно динамическое наблюдение за пациентом с акцентом на исследование исполнительных функций и повторные клинико-психологические исследования с интервалом в 3–6 мес.

Исполнительная дисфункция, характеризующаяся дефицитом внимания, нарушением беглости речи, снижением скорости обработки информации, может быть обнаружена даже на начальных стадиях заболевания БМС. Множественные лакуны, расположенные в подкорковых структурах, способны приводить к разрыву лобно-подкорковых цепей (в частности, дорсолатерального префронтального контура), прерывая центральный холинергический путь, вызывая нарушение рабочей памяти и суждения. Способность хранить информацию в основном зависит от лимбической и гиппокампальной структур, в то время как возможности извлечения и кратковременной памяти в большей степени связаны с целостностью лобно-подкорковых структур и височно-теменных областей, атрофией медиальной височной доли и мозолистого тела. В 2014 г. получены результаты обследования пациентов с БМС, в котором когнитивные нарушения различной степени выраженности преобладали у 91,9%, при этом характерными особенностями были замедленность психической деятельности, снижение внимания, речевой активности, сбоя планирования, организации и контроля деятельности [21] при выраженной флюктуации течения когнитивных расстройств. Из-за плохого внимания и нарушения рабочей памяти обычно расстраиваются вербальное и зрительное обучение [32]. Примерно у 1/2 пациентов с активными жалобами на снижение памяти применение простых шкал не подтверждает наличия когнитивных нарушений [32] (диагностический тест MMSE не выявляет исполнительную дисфункцию) [33]. Применение сложных тестов с увеличением чувствительности метода приводит к уменьшению специфичности полученных результатов, так как их выполнение в большей степени зависит от возраста и уровня образования больного. Тестируемым могут потребоваться повторные инструкции для выполнения задач, и они легко отвлекаются. У больных с БМС эпизодическое нарушение памяти обычно отсутствует или слабо выражено на начальных стадиях, но на более поздних сроках описывается как наиболее частый симптом, характеризующийся затруднением запоминания информации, способный варьировать при использовании ассоциативных методик. Недавние исследования доказали взаимосвязь микроструктурной целостности гиппокампа, не выявленной при обычной МРТ, и нарушения вербальной памяти. Дефицит последней (немедленное, замедленное воспроизведение и замедленное распознавание), но не психомоторной скорости, скорее всего, связан с этими изменениями [34, 35]. Производительность рабочей памяти требует способности удерживать, манипулировать и быстро получать доступ к информации, которая зависит от умственной гибкости и скорости реакции, поэтому возможно опосредованное влияние исполнительных функций на показатели вербальной и зрительной памяти больных с БМС. Однако выраженные нарушения памяти для субкортикальной деменции, особенно для ее начальных этапов, нехарактерны, главными являются расстройства исполнительных функций, нередко сочетающиеся с замедлением скорости психомоторных процессов.

1. Критерии достоверного CADASIL-синдрома	1.1. Наличие критериев вероятного CADASIL-синдрома (см. п. 2) 1.2. Выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы
2. Критерии диагностики вероятного CADASIL-синдрома	2.1. Возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет 2.2. Наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульты, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция 2.3. Отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями 2.4. Очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи 2.5. Поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ
3. Критерии диагностики возможного CADASIL-синдрома	3.1. Возраст в дебюте заболевания старше 50 лет 3.2. Имеются инсульты, нарушения настроения, деменция 3.3. Выявлены сосудистые факторы риска в виде легкой АГ, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов 3.4. Отсутствуют сведения о состоянии здоровья родственников 3.5. Имеется нетипичное поражение белого вещества при МРТ головного мозга

Наследственные заболевания, в генезе которых важную роль играет повреждение мелких сосудов

Наиболее изученными считаются CADASIL и CARASIL, БФ, наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмами и мышечными спазмами (HANAC), аутосомно-доминантная васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (AD-RVCL) ретикулярная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией (RVCL).

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

CADASIL, обусловленная мутациями гена Notch3 на хромосоме 19q12, характеризуется многочисленными эпизодами мигрени с аурой, дефектами полей зрения, транзиторными ишемическими атаками, повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожных расстройств [36]. *Мигрень обычно является первым симптомом заболевания, часто начинается в возрасте до 20 лет и, как правило, предшествует инсультам. После инсульта частота и тяжесть мигренозных приступов обычно уменьшаются. Цефалгия при CADASIL способна протекать в форме гемиплегической или базилярной мигрени. У некоторых больных тяжелые приступы мигрени могут сопровождаться нарушением сознания, эпилептическими припадками. Согласно предложенным диагностическим критериям диагностика CADASIL-синдрома включает анализ семейного анамнеза (хотя также описаны и случаи мутаций de novo) с последующим проведением генетического исследования, электронной микроскопии или иммуногистохимического исследования биоптатов кожи или мышечной ткани, МРТ головного мозга (табл. 2) [37].*

Церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, синдром Маеда (CARASIL)

Впервые описана в 1976 г. под названием «необычная семейная энцефалопатия Бинсвангеровского типа без гипертонии» [38]. Клиническая симптоматика синдрома CARASIL аналогична CADASIL, характерными отличиями являются ранняя алопеция (в подростковом возрасте), нарушения походки со спастичностью в нижних конечностях, деформирующий спондилит, остеофиты, люмбаго [39].

Наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмами и мышечными спазмами (HANAC)

Аутосомно-доминантное заболевание с патогенной мутацией в гене COL4A1 на хромосоме 13, который кодирует α_1 -субъединицу коллагена IV типа. Заболевание начинается с нарушения зрения, мигреноподобной головной боли, кожной сыпи, легких когнитивных нарушений. На поздних стадиях выявляются печеночная и почечная недоста-

точность, аритмия, хроническая анемия [40]. У пациентов с HANAC среди неврологических проявлений доминируют судорожные синдромы при наличии офтальмологической патологии (извитость артериол сетчатки, катаракта, глаукома и дисгенезия переднего отрезка глаза). При МРТ-диагностике выявляются аневризмы сосудов головного мозга. Возможно развитие феномена Рейно [41].

Аутосомно-доминантная васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (AD-RVCL)

Это аутосомно-доминантное наследственное состояние, возникающее в результате мутации гена TRESK1 на хромосоме 3p21.1-p21.3 [42]. В литературе чаще используется термин «ретикулярная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией» (синдром RVCL). Симптомы болезни проявляются сосудистой ретинопатией, когнитивными нарушениями, депрессией, мигренозными приступами (как правило, без ауры), очаговыми неврологическими нарушениями, а в поздней стадии характерными контрастчувствительными внутримозговыми очагами (по результатам МРТ). Возможны поражение почек и печени, синдром Рейно, желудочно-кишечные кровотечения.

Болезнь Фабри

Генетическое заболевание, обусловленное нехваткой фермента α G4-галактозидазы, сопровождается накоплением гликолипидов в клетках различных органов и тканей [43]. Пациенты с классической формой БФ имеют характерные внешние особенности: выступающие лобные бугры; выраженные супраорбитальные дуги; выпирающую вперед нижнюю челюсть; крупные губы; западающую переносицу. Один из самых ранних симптомов – невропатическая боль. Она может появиться в возрасте 2 лет и постепенно прогрессировать, сопровождается изнуряющей хронической акропарестезией в ступнях и ладонях. Периодически возникают кризы Фабри – сильные болевые приступы различной локализации, продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней. Провоцирующими факторами могут быть стресс, переохлаждение/перегревание, изменение погоды, физическая нагрузка. Во время кризов возможно повышение температуры тела. Основной дерматологический симптом БФ – ангиokerатомы (телеангиэктазии, ангиомы) – небольшие красновато-фиолетовые безболезненные плоские или выпуклые образования на коже, расположенные симметрично на губах, пальцах, бедрах, ягодицах, спине, половых органах, коленях. С возрастом их число и размеры увеличиваются. Другие признаки БФ: транзиторные ишемические атаки, ранние инсульты; протеинурия, снижение фильтрационной способности почек, АГ; стенокардия, тахикардия, затруднение дыхания, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен; расширение и извитость сетчатки глаз, помутнение роговицы; быстрая утомляемость; головокружение, головные боли; звон в ушах, ухудшение слуха; снижение или отсут-

Таблица 3. Механизмы различных лекарственных средств, рекомендованных для превентивной терапии БМС										
Мишень	Механизм	Гематоэнцефалический барьер	Влияние на клетки эндотелия	Тромбоциты	Гладкомышечные клетки	Лейкоциты	Фибробласты	Маркеры воспаления в крови	Митогены	Количество механизмов действия
Аллопуринол	Ксантиноксидаза				VD			↓ICAM		2
Антиоксиданты [21]		↑Целостности	↑Целостности							2
Аминофиллин	Ингибирование ФДЭ, аденозин-РА ↑цАМФ, РКА	↑Целостности						↓ФНО		2
Аспирин	COX2-I ↓Тх			↓Агрегации ↓Адгезии						1
Цилостазол [22–25]	Ингибирование ФДЭ3, ингибирование обратного захвата аденозина ↑цАМФ	↑Целостности		↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации	↓СТх		↓MCP-1		5
Клопидогрел	P2Y12-РА			↓Агрегации ↓Адгезии						1
Дипиридамол [22–24] 74, 75	Ингибирование ФДЭ5, ингибирование обратного захвата аденозина, ингибирование аденозиндеаминазы ↑цГМФ	↑Целостности	↓vWf ↑t-РА	↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации	↓СТх ↓Адгезии	↓Пролиферации	↓MCP-1, MMP-9, CRP		7
Фасудил [26]	ROCK-I	↑Целостности			↓Пролиферации					2
Оксид азота 66, 67 [27–32]	↑цГМФ	↑/↓Целостности	↑PKG	↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации	↓СТх ↓Адгезии	↓Пролиферации			6
Пентоксифиллин [22]	Ингибирование ФДЭ, аденозин 2-РА, ингибирование обратного захвата аденозина ↑цАМФ/цГМФ	↑Целостности	↓VCAM1	↓Агрегации		↓СТх	↓Пролиферации	↓ФНО-α		6
Пиоглитазон	PPARgamma				↓Пролиферации	↓Адгезии		↓CRP		3
Простаглицлин	↑цАМФ	Цитопротекция	↑РКА	↓Агрегации ↓Адгезии	VD ↓Пролиферации		↓Пролиферации	↓ИЛ-1, ИЛ-6 ↑ИЛ-10	↓VEGF, TGF-β	7
Статины [33]	Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы	↑Целостности	↑NO	↓Агрегации	↓Пролиферации			↓CRP		5
Triflusal	Ингибирование-ЦОГ, ФДЭ3 ↑PGI2 ↑цАМФ		↑PGI2	↓Агрегации	VD					2
Талидомид [34]								↓ИЛ-6 ФНО-α		1
Топирамат [35]		↑Целостности								1
Антитела к ФРЭС [36]		↑Целостности								1

стве потоотделения; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; деформация суставов, остеопороз; анемия; задержка роста и полового созревания. К 30–40 годам у большинства пациентов развивается сердечная и/или почечная недостаточность.

Стратегии терапии БМС

Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений мелких сосудов, вместе с возможностью новых диагностических технологий определять действие повреждения эндотелия на состояние всего организма в целом дают ключ к современным стратегиям терапии [44]. Патологические процес-

сы в мелких сосудах приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера – ГЭБ (*blood-brain barrier*) с миграцией протеинов плазмы через поврежденную сосудистую стенку, провоцируя нарушение циркуляции межклеточной жидкости в ПВП (заболачивание) и активации макрофагов с развитием местного воспаления [45]. **Таким образом, профилактика и лечение БМС должны быть направлены на ГЭБ, эндотелий и микрососудистую функцию.** Существует несколько потенциальных эндотелиальных мишеней, таких как система оксида азота/циклического гуанилатмонофосфата (цГМФ) и система простаглицлина/циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), поэтому меры, которые могли бы стимулировать цАМФ или

цГМФ либо уменьшить их деградацию, представляются многообещающими терапевтическими стратегиями. Опубликованные систематические обзоры исследователей полиморфных лекарственных средств позволили сделать предположение о возможных патогенетических мишенях фармакотерапии (табл. 3) [45].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такрин, ривастигмин, галантамин и донепезил) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин оказывают положительное влияние на когнитивные функции, но значимых данных по профилактике и лечению БМС не получено [46]. Антиоксиданты и антитела VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) усиливают проницаемость ГЭБ в экспериментальных исследованиях [45]. Анализ их клинической эффективности как корректоров БМС только начинается и представляет несомненный научный и практический интерес [46]. Гипотензивные препараты и статины считаются лекарственными средствами, влияние которых на функциональное состояние эндотелия изучено наиболее полно. Препараты данных групп продемонстрировали свое положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию во многих работах, в том числе и крупных многоцентровых исследованиях (RECIFI, TREND, QUASAR и др.) [47]. АГ является наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта, а также самым сильным известным сосудистым фактором риска БМС, поэтому корректная терапия заболевания обязательна для всех пациентов.

Учитывая одну из ведущих ролей системного воспаления, патогенетически было бы возможным применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако количество побочных эффектов при длительном их применении (гипертензия, гипергликемия, остеопороз, повышение риска кардиоваскулярных событий, патология желудочно-кишечного тракта) делает их назначение нецелесообразным. Многие другие препараты также оказывают противовоспалительное действие, проявляющееся 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) [45]. В этом аспекте наиболее многообещающим является использование дипиридамола [10, 45]. Он тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2), ФНО- α , преимущественно замедляя транслокацию р65-субъединицы ядерного фактора кВ в ядро [50]. Блокирование

ИЛ-6 и ФНО усиливается при применении комбинации дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой (АСК). Важно отметить, что препарат в отличие от АСК не оказывает ulcerогенного действия, не снижает эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Способность препарата блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену (важное свойство, которым в значительной степени обладает АСК) и стимулировать образование эндотелием простациклина (обладающего сосудорасширяющим и антиагрегантным действием), т.е. оказывать действие, обратное действию АСК, создает предпосылки для длительного его использования и у пациентов с генетическими фенотипами БМС [47]. Благодаря этому механизму действия дипиридамола может приме-

няться при различных вариантах нарушения агрегации тромбоцитов (гипо-, гипер- и нормоагрегация тромбоцитов), не вызывая резкого ее изменения. Прямое антитромбоцитарное действие дипиридамола заключается в его возможности увеличивать антиагрегантную способность простагландина E_1 и подавлять активность фосфодиэстеразы в тромбоцитах, в результате чего накапливается цАМФ, в эндотелиальных клетках и тромбоцитах, особенностью является управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбоксана A_2 и снижения уровня Ca^{2+} в тромбоцитах. Препарат увеличивает содержание цАМФ двумя путями: путем торможения активности фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ, и путем стимуляции образования цАМФ под

воздействием аденозина [51]. Дипиридамом ингибирует фермент, участвующий в разрушении аденозина, в результате чего повышается концентрация аденозина в тромбоцитах и эндотелии с развитием вазодилатирующего и антиагрегантного эффектов. Изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности способствует улучшению церебральной перфузии, благодаря чему препарат обладает нейропротективным эффектом, что клинически выражается в виде улучшения когнитивных функций [52]. Дипиридамом стимулирует ангиогенез с повышением образования эндотелиального фактора роста и капиллярной сети, улучшает деформируемость эритроцитов [45]. В последние годы в связи с повышением в общей популяции пациентов, перенесших вирусные инфекции [53], перспективным представляется использование дипиридамола в качестве индуктора интерферона (ИФН) в связи с выраженным модулирующим действием на функциональную активность системы ИФН (повышение сниженной продукции ИФН- α и ИФН- γ лейкоцитами крови *in vitro*; стимулирует неспецифическую противовирусную резистентность) [54]. Даже тот факт, что у некоторых больных прием препарата вызывает головную боль, напрямую связанную с воздействием на церебральную реактивность, может свидетельствовать о более эффективной вторичной профилактике инсульта, чем у пациентов без головной боли [55].

Поиск оптимальных препаратов для профилактики и терапии БМС продолжается, появились новые исследования, которые в дальнейшем создадут новые лечебные стратегии [56]. В то же время на сегодняшний день сохраняется приоритет базовой терапии (антиагрегантной, антигипертензионной, статинов).

Литература/References

- Pantoni L, Gorelick PB. A book review on Cerebral Small Vessel Disease: Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2014; p. 371. DOI: 10.1017/CBO9781139382694
- Charidimou A. Book review: "Cerebral small vessel disease". What's the big deal about small vessels? *Front Neurol* 2015; 6: 175. DOI: 10.3389/fneur.2015.00175
- 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
- Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. <http://journals.sagepub.com/home/wso,2015https://doi.org/10.1177/1747493015607485>
- Issac TG, Chandra SR, Christopher R et al. 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>
- Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. 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)
- Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. <https://svn.bmj.com/content/1/3/83> <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2016-000035>
- Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology* 2013; 81: 264–72. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829b3de3CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422
- Issac Thg, Chandra SR, Christofer R et al. 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>
- Kwon HM, Lynn MJ, Turan TN. 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/jama.2015.3145PubMedGoogle Scholar
- Moran C. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* 2012; 7. Issue 1: 36–46. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00725.x
- Wardlaw J, Smith E, Biessels G et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12 (8): 822–38. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8
- Duering M, Csanadi E, Gesierich B. Incident lacunes preferentially localized to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain* 2013; 136: 2717–26. DOI: 10.1161/01.STR.0000240513.00579.b9Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- Valdes Hernandez Mdel C, Maconick LC, Munoz Maniega S. A comparison of location of acute symptomatic vs. "silent" small vessel lesions. *Int J Stroke* 2015; 10: 1044–50. DOI: 10.1111/ij.12558CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Schmidt R, Seiler S, Loitfelder M. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 26–39. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.72CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006; 354: 1451–3. DOI: 10.1056/NEJMp068043
- Charidimou A. Book review: "Cerebral small vessel disease". What's the big deal about small vessels? *Front Neurol* 2015; 6: 175. DOI: 10.3389/fneur.2015.00175
- Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke* 2011; 6 (1): 47–59. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x>
- Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. *Russian Electronic J Radiol* 2014; 1: 24–31. [http://www.rejr.ru](http://www.rejr.ru/Arablinskij_A.V.,Makotrova_T.A.,Trusova_N.A.,Levin_O.S.Nejrovizualizacionnye_markery_cerebralnoj_mikroangiopatii_po_dannym_magnitno-rezonansnoj_tomografii.Russian_Electronic_J_Radiol_2014;_1:_24-31.http://www.rejr.ru) [in Russian]
- Мищенко В.Н., Соколик В.В. Болезнь мелких сосудов мозга (нейрорадиологические и биохимические маркеры). *Український вісник психоневрології*. 2014; 4 (81). / Mishchenko V.N., Sokolik V.V. Bolezni melkikh sosudov mozga (nejroradiologicheskie i biokhimicheskie markery). *Ukrayinskij visnik psihonevrologiyi*. 2014; 4 (81). [in Russian]
- Arboix A, Alsinà M, Caballero M et al. Lacunar Infarcts: Clinical and Risk Factors in 864 Patients. *J Heart Stroke* 2017; 2 (3): 1023.
- Jain KK. *The Handbook of Biomarkers*. N.Y.: Humana Press, 2010; p. 492.
- Путилина М.В. Практическая эндотелиология. Что необходимо знать врачу-клиницисту о диагностике и коррекции дисфункции эндотелия. *Справочник поликлинического врача*. 2017; 3: 70–7. / Putilina M.V. Practical endotheliology. What should a clinician know about the diagnosis and correction of endothelial dysfunction? *Handbook for Practitioners Doctors*. 2017; 3: 70–7. [in Russian]
- Калын Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. / Kalyn Ya.B. Psichicheskoe zdorove naseleniya pozhilogo i starcheskogo vozrasta (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie). *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2001.* [in Russian]
- Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 114 (6): 86–93. / Putilina M.V. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva i insult. *Vozmozhnye etilogicheskie i patogeneticheskie korrelyacii. Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 114 (6): 86–93. [in Russian]
- Меркин А.Г., Кажин В.А., Комаров А.Н. и др. Профилактика цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (3): 95–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-95-100> / Merkin A.G., Kazhin V.A., Komarov A.N. i dr. *Profilaktika cerebrovaskulyarnykh zaboolevanij i kognitivnykh rasstrojstv v psichiatricheskoj i nevrologicheskoy praktike (obzor literatury)*. *Nevrologiya, nejropsichiatriya, psihosomatika*. 2016; 8 (3): 95–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-95-100> [in Russian]
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology* 2013; 12 (5): 483–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
- Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18 (9): 963–74. DOI: 10.1038/mp.2013.20
- Cheng W, Rolls ET, Qiu J et al. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. *Brain* 2016; 139: 3296–309. <https://doi.org/10.1093/brain/aww255>
- Табеева Г.П. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 1: 87–93. / Tabeeva G.P. *Kognitivnye i nekognitivnye rasstrojstva u pacien-tov pozhilogo vozrasta, associirovannye so stressom*. *Nevrologiya, nejropsichiatriya, psihosomatika*. 2015; 1: 87–93. [in Russian]
- Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128 (9): 2034–41. DOI: 10.1093/brain/awh553

33. Mazzone M, Ferroni L, Lombardi L. Mini-Mental State Examination (MMSE): sensitivity in an Italian sample of patients with dementia. *Ital J Neuro Sci* 1992; 13: 323. <https://doi.org/10.1007/BF02223097>
34. Poggesi, A, Gouw A, van der Flier W. Neurological abnormalities predict disability: the LA-DIS (Leukoaraiosis And DISability) study. *J Neurol* 2014; 261: 1160. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7332-9>
35. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 6 (4): 94–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100> / Damulin I.V., Ekusheva E.V. Demenciya vsledstvie porazheniya melkikh cerebralnykh sosudov: sovremennyye predstavleniya o patogeneze i terapii. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2014; 6 (4): 94–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100> [in Russian]
36. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010; 41 (8): e513–e518. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581918>
37. Tojima M, Saito S, Yamamoto Y et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy with a Novel NOTCH3 Cys323Trp Mutation Presenting Border-Zone Infarcts: A Case Report and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25 (8): e128–30. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.013
38. Maeda S, Nakayama H, Isaka K. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1976; 30: 165–77.
39. Fukutake T, Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension. *Eur Neurol* 1995; 35: 69–79.
40. Winkler D. Hereditary systemic angiopathy (HSA) with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy, and hepatopathy. *J Neurol* 2008; 255: 77–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1944-9>
41. Alamowitch S, Plaisier E, Favrole P. Cerebrovascular disease related to COL4A1 mutations in HANAC syndrome. *Neurology* 2009; 73 (22): 1873–82.
42. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: A systemic review. *Stroke* 2010; 41: 513–8. DOI: 10.1161/strokeaha.110.581918
43. Politei JM, Bouhassira D et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22 (7): 568–76. DOI: 10.1111/cns.12542
44. Lavallee PC, Labreuche J, Faille D et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 131–8. DOI: 10.1159/000353671
45. Philip BM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015; 10. Issue 4: 469–78. DOI: 10.1111/ijss.12466
46. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D et al. Cognitive profile in patients with a first ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study. *BMC Neurol* 2013; 13: 203. DOI: 10.1186/1471-2377-13-203
47. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 10: 89–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101> / Putilina M.V. Endotelij – mishen dlya novyh terapevticheskikh strategij pri sosudistykh zabolevaniyah golovnogo mozga. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 10: 89–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101> [in Russian]
48. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736 (13)60852-1
49. Davidai G, Cotton D, Gorelick P et al. Dipyridamole induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1311–7. DOI: 10.1111/ene.12484
50. 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
51. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P. 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 (3): 764–9.
52. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 3: 8–11. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Primenenie kurantila pri hronicheskom cerebrovaskulyarnom za-bolevanii. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2005; 3: 8–11. [in Russian]
53. Arvin A, Campadelli Fiume G, Mocarski E et al. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press, 2007; p. 1432.
54. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 80–7. / Kareva E.N. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 80–7. [in Russian]
55. Davidai G, Cotton D, Gorelick P. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1311–7. DOI: 10.1111/ene.12484
56. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 104–8. / Esin R.G., Esin O.R., Khairullin I.Kh. Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 104–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: profput@mail.ru