

Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19

Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614590, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Отражены современные представления о роли артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа в развитии хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Развитие ХИГМ опосредовано церебральной микроангиопатией, основными патогенетическими звеньями формирования которой служат: ремоделирование артерий, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция, нарушение цереброваскулярной реактивности и воспаление, что в итоге приводит к поражению белого вещества головного мозга с развитием когнитивных нарушений. Ведущим патоморфологическим процессом, поражающим преимущественно перфорирующие артерии и артериолы, является артериолосклероз. Показано, что пандемия COVID-19 может модифицировать течение ХИГМ в силу наличия смежных патогенетических аспектов. В частности, COVID-ассоциированная коагулопатия способна инициировать формирование как бессимптомных, так и клинически манифестных лакунарных инфарктов. Рассмотрены особенности лечения пациентов с ХИГМ в период пандемии COVID-19. Сделан вывод, что особое внимание у данной группы пациентов следует уделять вопросам первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики, важным элементом которой является применение дипиридамола, поскольку он обладает плейотропным эффектом.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; церебральная микроангиопатия; лакунарный инсульт; COVID-19; дипиридамола.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11

Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic

Kulesh A.A.

Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

The article describes the current state of evidence of hypertension and diabetes mellitus roles in the pathophysiology of chronic cerebral ischemia (CCI). CCI is mediated by cerebral microangiopathy, which develops due to vascular remodeling, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction, impaired cerebrovascular reactivity, and neuroinflammation. All those mechanisms lead to white matter lesions and cognitive impairment. Arteriolosclerosis is the primary morphological process that damages perforating arteries and arterioles. COVID-19 pandemic can modify CCI progression due to similar pathophysiology. In particular, COVID-19-associated coagulopathy can lead to silent lacunar infarctions and lacunar stroke development. Treatment features of patients with CCI during the COVID-19 pandemic are reviewed. It is concluded that special attention in this group of patients should be paid to primary and secondary cardiovascular prevention issues, an essential element of which is the use of dipyrindamole since it has a pleiotropic effect.

Keywords: chronic cerebral ischemia; cerebral microangiopathy; lacunar stroke; COVID-19; dipyrindamole.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия, — один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике. В зарубежной литературе данное состояние обычно обозначают как сосудистые когнитивные нарушения (КН), которые чаще всего развиваются на фоне патологии мелких церебральных артерий (церебральной микроангиопатии — ЦМА) [1–3]. Клинические проявления ЦМА

определяются выраженностью патологического процесса и могут включать, помимо снижения когнитивных функций (дисрегуляторные и нейродинамические нарушения), эмоциональные, постуральные и тазовые расстройства [4, 5]. С точки зрения этиологии выделяют: 1) спорадическую неамилоидную ЦМА, развивающуюся, как правило, на фоне артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа; 2) связанную с церебральной амилоидной ангио-

патией ЦМА; 3) наследственную ЦМА. Нейровизуализационные маркеры заболевания варьируют в зависимости от его патогенеза и представлены лакунами, лакунарными инфарктами, микроинфарктами, гиперинтенсивностью белого вещества (ГБВ), расширением периваскулярных пространств, церебральными микрокровоизлияниями, внутримозговыми кровоизлияниями и корковым поверхностным сидерозом [6–10]. Пандемия COVID-19 вносит негативный вклад в течение болезней системы кровообращения. При этом кардиоваскулярная и метаболическая патология отягощает течение инфекционного заболевания и служит предиктором его плохого исхода. В данной статье обсуждается взаимосвязь между COVID-19 и течением ХИГМ на фоне ЦМА.

Роль АГ и СД в развитии ХИГМ. АГ — основная причина поражения мелких церебральных артерий. Длительное неконтролируемое течение заболевания связано с нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения вследствие изменения миогенного тонуса и гипертрофического ремоделирования артерий с повышением соотношения толщины артериальной стенки и просвета сосуда [11, 12]. Важная роль в ремоделировании артерий принадлежит ангиотензину II, который вместе с альдостероном способствует образованию продуктов свободнорадикального окисления — важнейшего медиатора цереброваскулярной дисфункции. АГ также сопряжена с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как следствие, нарушением гомеостаза центральной нервной системы [13].

Ключевым патоморфологическим феноменом, сопряженным с АГ, является повышение артериальной жесткости. Артериальная жесткость ассоциирована с возрастом, частотой сердечных сокращений и средним артериальным давлением (АД), а также с длительностью заболевания и применением инсулина у пациентов с АГ и СД 2-го типа [14]. Важным показателем, отражающим роль АГ в повреждении головного мозга, является пульсационный индекс, который коррелирует с выраженностью ГБВ у пациентов с малым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [15]. Считается, что значительное повышение жесткости аорты у пожилых лиц способствует переносу избыточного давления и пульсации потока в каротидную циркуляцию, что влечет за собой повреждение мелких артерий, их ремоделирование с развитием ЦМА и ХИГМ [14]. При оценке роли АГ в развитии ХИГМ следует также учитывать вариабельность АД в течение коротких и длительных временных интервалов. Вариабельность АД выступает в качестве предиктора сосудистых событий, включая инсульт, инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность, независимо от средних значений АД [16].

АГ представляет собой универсальный фактор, приводящий к повреждению сосудов разного калибра: крупных артерий (увеличение жесткости, ремоделирование, гипертрофия, атеросклероз), лентикулостриарных артерий (липогиалиноз, микроатероматоз), пенетрирующих артериол (микроатероматоз) и пиальных артерий (ремоделирование, гипертрофия, микроатероматоз) [17]. Пиальные и пенетрирующие артерии и артериолы ответственны за градиент давления между крупными артериями и капиллярами, поэтому они являются основной мишенью эффектов хрониче-

ского повышения АД [18, 19]. Гипертрофическое и эутрофическое ремоделирование — основные патологические процессы, развивающиеся в мелких артериях под воздействием АГ [12]. Данные сосуды также окружены периваскулярным пространством, расширение которого служит одним из маркеров ЦМА [20]. Особенно чувствительны к эффектам АГ мелкие артерии и артериолы базальных ядер и глубинного белого вещества, исходящие от первого сегмента средней мозговой артерии, — лентикулостриарные артерии [21]. Окклюзия хотя бы одной перфорирующей артерии приводит к развитию лакунарного инфаркта вследствие отсутствия коллатералей [20].

Основными звеньями патогенеза ЦМА на фоне АГ служат: эндотелиальная дисфункция, включая невыраженное, но диффузное поражение ГЭБ [22], нарушение цереброваскулярной реактивности [23], повышение внутричерепной пульсации артерий [24], отек белого вещества [25] и диффузные структурные изменения кажущегося интактным белого вещества [26]. В итоге развивается вторичная отдаленная корковая атрофия [27].

Развитие ХИГМ при СД 2-го типа ассоциировано с церебральной гипоперфузией, нарушением ГЭБ, недостаточностью клиренса бета-амилоида, дисфункцией перичитов, повреждением сосудов со снижением регионарной и глобальной вазореактивности. Для СД 2-го типа характерны также сосудистое ремоделирование, нарушение ангиогенеза и активация матриксных металлопротеиназ. К факторам риска, сопряженным с развитием КН при СД 2-го типа, относятся неконтролируемая гипергликемия, гипогликемия, депрессия, длительность заболевания, наличие микрососудистых осложнений, дислипидемия и ожирение [28]. СД 2-го типа является самостоятельной причиной развития ЦМА, в частности лакунарных инфарктов [29]. ЦМА при этом заболевании обуславливает развитие депрессивных симптомов [30]. Ретинопатия у данных пациентов может выступать в качестве маркера ЦМА [31, 32].

АГ и СД 2-го типа — основные патологические процессы, сопряженные с развитием артериолосклероза. Сочетание АГ, СД 2-го типа, ожирения и дислипидемии известно как метаболический синдром, который также ассоциирован с цереброваскулярной патологией [33, 34]. Повышение систолического АД и гипергликемия способствуют незаметному прогрессированию каротидного атеросклероза, являясь при этом фактором риска интракраниального атеросклероза [18, 35, 36]. Результирующее звено патогенеза ХИГМ на фоне АГ и СД 2-го типа — поражение белого вещества с глобальной дисфункцией нейрональных сетей [3, 37].

Влияние COVID-19 на течение ХИГМ на фоне АГ и СД 2-го типа. В условиях COVID-ассоциированной коагулопатии и тромбозов микроциркуляторного русла возможно развитие как бессимптомных лакунарных инфарктов и микроинфарктов, так и клинически манифестного лакунарного инсульта. Известно, что тяжесть течения COVID-19 и исход заболевания ассоциированы с возрастом, АГ, СД 2-го типа и другими хроническими заболеваниями. Существует гипотеза, согласно которой SARS-CoV-2, проникая в легочные капилляры и далее взаимодействуя с каталитическим доменом ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), инфицирует эндо-

телей. Вирус вызывает повреждение эндотелия за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также избыточной активации коагуляционных путей. Далее взаимодействие вируса с АПФ2 компрометирует АПФ2-зависимую деградацию ангиотензина II, что приводит к гиперстимуляции ренин-ангиотензиновой системы. Эти события усиливают эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, сосудистую проницаемость. Повреждение эндотелия отдаленного сосудистого русла вызывает дисфункцию артерий малой резистентности, в частности мелких артерий головного мозга, что реализуется в снижении перфузии и повышении риска тромбозов. Наличие АГ и СД 2-го типа, ассоциированных с преморбидной эндотелиальной дисфункцией, усиливает данные негативные эффекты [38].

При самом неблагоприятном развитии данного патогенетического сценария может возникнуть COVID-ассоциированный инсульт. Обсуждаются три основных механизма его формирования: COVID-ассоциированная коагулопатия, васкулит и кардиомиопатия [39–41]. В основе развития гиперкоагуляции лежит цитокиновый шторм, который приводит к активации и повреждению эндотелия, активации коагуляторных процессов с повышением образования тромбина, тромбоцитов и лейкоцитов, а также системы комплемента, дисрегуляции естественных механизмов антикоагуляции и фибринолиза, что проявляется повышением концентрации D-димера, продуктов деградации фибриногена, увеличением протромбинового времени, невыраженной тромбоцитопенией и повышением концентрации ферритина [42].

Основные этапы COVID-ассоциированной коагулопатии следующие:

- 1) проникновение SARS-CoV2 в клетку путем взаимодействия с рецепторами АПФ2, что приводит к активации врожденного иммунитета. Прямое инфицирование иммунных клеток сопровождается их дисрегуляцией и выбросом цитокинов;
- 2) активированные моноциты, макрофаги стимулируют сигнальные пути JAK-STAT, что приводит к усилению выработки цитокинов;
- 3) SARS-CoV2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки, вызывая повреждение эндотелия и способствуя гиперкоагуляции;
- 4) активация лейкоцитов и последующий цитокиновый шторм приводят к развитию гиперкоагуляционного статуса за счет таких механизмов, как повышение высвобождения тканевых факторов свертывания, нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil extracellular traps, NETs), активация тромбоцитов, инактивация путей антикоагуляции и активация системы комплемента;
- 5) дисрегуляция иммунной системы с развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции реализуется в виде распространенного микротромбоза, венозной тромбоэмболии и артериальных тромбозов [43].

В последние годы идентифицированы факторы, которые участвуют в тромбозе, но не играют роли в поддержании гемостаза. К числу таких факторов относятся NETs. В эксперименте показано, что NETs способствуют венозному и артериальному тромбозу за счет того, что они предст-

вляют собой отрицательно заряженную поверхность для активации фактора XII, индуцируют активацию и агрегацию тромбоцитов, а также активируют внешний путь свертывания [44]. Исследования [45–47] продемонстрировали значимость NETs в развитии тромбоза у пациентов. Потенциация высвобождения NETs — один из механизмов, при помощи которого антифосфолипидные антитела вызывают тромботические события у пациентов с антифосфолипидным синдромом [48].

COVID-ассоциированный васкулит (эндотелиит) обусловлен аффинностью вируса к АПФ2-рецепторам эндотелия и проявляется окклюзиями крупных артерий, их нетипичной локализацией и развитием у молодых пациентов без сосудистых факторов риска [49, 50].

В этиологической структуре инсульта преобладают атеротромботический, кардиоэмболический и криптогенный подтипы, однако у части пациентов развивается окклюзия мелких артерий [51–53]. Биопсия головного мозга демонстрирует, что у пациентов с COVID-ассоциированным инсультом имеются признаки тромботической микроангиопатии. На поражение мелких церебральных артерий при тяжелом COVID-19 косвенно указывают тромбоцитопения, повышение концентрации D-димера и уровня С-реактивного белка [54].

Микротромбообразование выступает наиболее частой причиной кардиального повреждения при COVID-19 [55, 56.]. У трети пациентов с COVID-19 обнаруживаются антифосфолипидные антитела. Высокий титр антител ассоциирован с гиперактивностью нейтрофилов, включая высвобождение NETs, увеличением числа тромбоцитов и снижением скорости клубочковой фильтрации, что определяет протромбогенный потенциал антифосфолипидных антител [57].

Приведенные факты позволяют предполагать высокую вероятность дестабилизации ЦМА на фоне COVID-19 с развитием бессимптомных и клинически манифестных лакунарных инфарктов (рис. 1).

В недавнем исследовании E. Keller и соавт. [50] лакунарный инсульт наблюдался на ранней стадии заболевания у двух из восьми пациентов с критически тяжелым COVID-19. Кроме того, авторами показано, что микроинфаркты, ассоциированные с поражением мелких артерий, типичны для поздней стадии заболевания наравне с накоплением контраста стенкой крупных артерий. A. Elshereye и соавт. [58] описали клинический случай множественных лакунарных инфарктов у 75-летнего пациента, которые были расценены как первоначальное проявление COVID-19.

Клинической особенностью лакунарного инсульта является развитие раннего ухудшения неврологического статуса у 37% пациентов [59]. Лакунарный инсульт может проявляться одним из пяти лакунарных синдромов: гемигипестезия с гемипарезом, изолированная гемигипестезия, изолированный гемипарез, синдром «дизартрия — неловкая кисть» и атактический гемипарез [60].

Согласно критериям STRIVE (STAndards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), лакунарный инфаркт определяется как недавний инфаркт в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы, с соответствующими клиническими симптомами, возникшими в течение нескольких предыдущих недель, размером <20 мм [10]. В соответствии с классификацией CCS лакунарный инсульт хара-

ктеризуется очагом на КТ/МРТ в зоне кровоснабжения перфорирующих артерий размером <20 мм, соотносящимся с острыми симптомами; при этом должна отсутствовать патология материнской артерии [61]. Выраженность неврологического дефицита при лакунарном инсульте зависит от локализации окклюзии лентикулостриарных артерий: проксимальная окклюзия ассоциирована с более выраженными нарушениями [62].

Важный клинический признак лакунарного инсульта — синдром «мерцающей лакуны» (capsular warning syndrome), который проявляется рецидивирующим транзиторным моторным или сенсомоторным лакунарным синдромом с вовлечением двух из трех частей тела (лицо, рука, нога) и полным восстановлением между эпизодами [63].

ЦМА служит причиной 9 из 10 лакунарных инсультов, однако у каждого десятого пациента заболевание связано с другими механизмами, ведущий из которых — интракраниальный атеросклероз [64]. Патогенез лакунарного инсульта на фоне ЦМА с учетом возможного влияния COVID-19 представлен на рис. 2

Особенности лечения пациентов с ХИГМ на фоне АГ и СД 2-го типа в период пандемии COVID-19. Основным принципом лечения пациентов с ХИГМ на фоне ЦМА является контроль сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний. Ведущая роль принадлежит отказу от курения, прекращению злоупотребления алкоголем, регулярным физическим нагрузкам, эффективному лечению АГ, СД 2-го типа и фибрилляции предсердий [1]. Важнейшим направлением профилактики сосудистых КН на фоне ХИГМ служит нормализация АД на основе антигипертензивной терапии. Положительный эффект антигипертензивной терапии в отношении снижения риска развития КН продемонстрирован в клинических исследованиях SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) MIND [65] и PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [66]. Согласно консенсусу российских экспертов, антигипертензивная терапия показала свою эффективность в отношении снижения риска развития КН и деменции. Наиболее перспективным представляется использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновых антагонистов кальция и диуретиков [67].

В отношении пациентов с ХИГМ в полной мере должны соблюдаться рекомендации по первичной и вторичной профилактике инсульта [68]. Особая роль в этом принадлежит антиагрегантной терапии. В настоящее время пациенту, перенесшему некардиоэмболический инсульт или ТИА, может быть назначен один из следующих режимов дезагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота, ее комбинация с дипиридамолом пролонгированного высвобождения, клопидогрел, а также комбинация ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тикагрелором в качестве краткосрочной терапии при малом ишемическом инсульте или ТИА [69, 70]. Эффективность и безопасность двойной антиагрегантной терапии в составе ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола продемонстрирована в четырех рандомизированных клинических исследованиях (ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT и PRoFESS) [71–74].

В настоящее время большой интерес врачей и исследователей вызывают недавно описанные плеiotропные эффекты классического антиагрегантного препарата дипиридамола (Курантил®) [75]. Дипиридамола ингибирует фермент

фосфодиэстеразу в тромбоцитах и, следовательно, увеличивает интратромбоцитарные уровни циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, тем самым угнетая агрегацию тромбоцитов и усиливая ингиби-

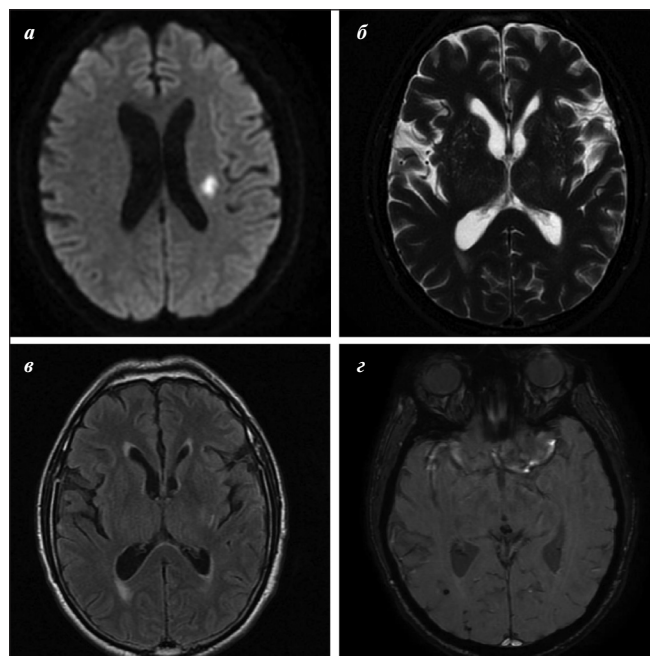


Рис. 1. Клинический пример лакунарного инфаркта на фоне перенесенного COVID-19.

Пациент 62 лет, длительное время страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает антигипертензивную терапию с удовлетворительным контролем АД. В середине марта 2021 г. перенес COVID-19, проявившийся вирусной пневмонией (КТ-1). Получал стандартное лечение в амбулаторных условиях. 09.04.2021 около 11 часов утра у пациента развилось онемение правых конечностей. Госпитализирован в неврологическое отделение. В процессе обследования установлен лакунарный инсульт с лакунарным инфарктом в области лучистого венца слева (а — МРТ DWI) на фоне невыраженной спорадической церебральной микроангиопатии (б — расширение периваскулярных пространств в глубинных отделах полушарий головного мозга, МРТ T2; в — ГВВ сосудистого генеза, Fazekas I, МРТ FLAIR; г — единичное церебральное микрокровоизлияние в белом веществе правой височной доли, МРТ SWAN)

Fig. 1. Case report of a lacunar stroke associated with COVID-19. A 62-year-old male has long-term treated and controlled hypertension. In the middle of March 2021, the patient suffered from COVID-19-associated viral pneumonia (CT-1). He received standard treatment in the outpatient department. 09.04.2021 around 11 a.m., acute numbness in the right extremities developed. The patient was admitted to the neurology department. During the examination, the diagnosis of lacunar stroke was established with the localization of the lacunar infarction in the region of left corona radiata (a — DWI MRI) secondary to mild sporadic cerebral microangiopathy (b — enlarged perivascular spaces in the deep white matter of the brain hemispheres, T2 MRI; c — white matter hyperintensities, Fazekas I, FLAIR MRI; d — a single cerebral microbleed in the white matter of the right temporal lobe, SWAN MRI)

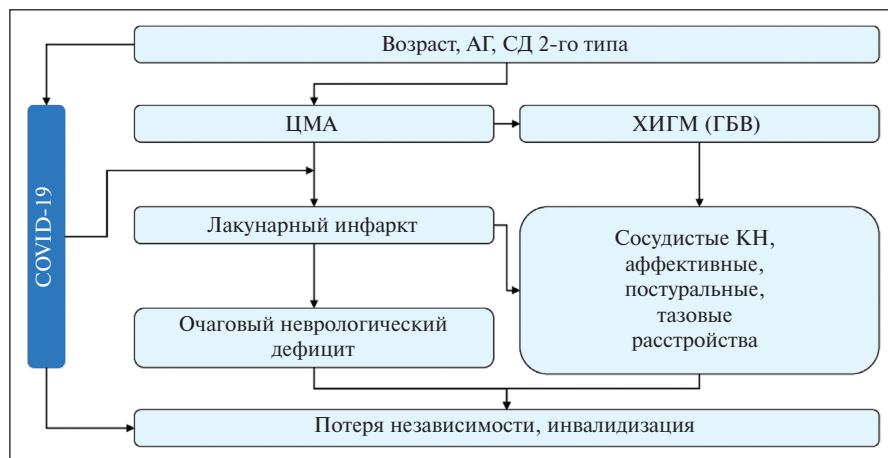


Рис. 2. Гипотеза влияния COVID-19 на течение ЦМА и ХИГМ.

Fig. 2. Hypothesis of the COVID-19 impact on the course of cerebral microangiopathy and CCI

рующее действие простациклина на тромбоциты [76]. Препарат обладает также противовоспалительной активностью, включая уменьшение ядерной транслокации ядерного фактора κB (снижение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 и уровня провоспалительных цитокинов), что реализуется в уменьшении неспецифического воспаления и улучшении функции эндотелия [77, 78]. Эти эффекты могут определять преимущество дипиридамола перед другими антиагрегантами в лечении пациентов с ХИГМ на фоне ЦМА.

Последние данные свидетельствуют также о патогенетически обоснованных преимуществах применения препарата у пациентов с COVID-19. Показано, что селективный агонизм к аденозиновым A_2A -рецепторам подавляет нетоз (NETosis), связанный с воздействием антифосфолипидных антител. Поэтому дипиридамола, повышая концентрацию аденозина, способен подавлять иммунотромбоз [48]. В не-

гативным последствием чего является увеличение числа пациентов с деменцией. Пандемия COVID-19 может служить фактором дестабилизации течения ХИГМ и ее фенотипической модификации с развитием острых проявлений ЦМА, в частности лакунарных инфарктов, несущих риск инвалидизации пациентов. Современные знания о патогенезе ЦМА, а именно — представление о значимой роли в ее развитии эндотелиальной дисфункции, воспалительных и тромботических механизмов, позволяют предполагать особую уязвимость последних у пациентов с COVID-19. Поэтому в период пандемии особое внимание следует уделять вопросам первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с ХИГМ, важным медикаментозным элементом которой, в свете плейотропных эффектов, является применение дипиридамола (Курантил®).

давнем исследовании X. Liu и соавт. [79] показано, что назначение дипиридамола (150 мг/сут в течение 14 дней) при тяжелом COVID-19 ассоциировано со значительным снижением концентрации D-димера, повышенным восстановлением лимфоцитов и тромбоцитов, а также лучшим клиническим исходом. Объяснением данного эффекта может служить то, что дипиридамола связывает протеазу Mpro вируса SARS-CoV-2 и подавляет репликацию вируса *in vitro*. Кроме того, дипиридамола является индуктором синтеза интерферона, что усиливает его противовирусное действие [80].

Закключение. Увеличение числа пациентов с АГ и СД 2-го типа в популяции позволяет прогнозировать возрастание заболеваемости ЦМА и, следовательно, ХИГМ, основным не-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67]
2. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
3. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 2;73(25):3326-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
4. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
5. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):573-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426
6. Новосадова ОА, Кулеш АА, Григорьева ВН. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):4-13. [Novosadova OA, Kulesh AA, Grigor'yeva VN. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal*. 2020;25(5):4-13 (In Russ.)].

7. Данченко ИЮ, Кулеш АА, Дробаха ВЕ и др. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):128-36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 [Danchenko IYu, Kulesh AA, Drobakha VE, et al. CADASIL syndrome: differential diagnosis with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):128-36. doi: 10.17116/jnevro201911910128 (In Russ.)].
8. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 (In Russ.)].
9. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-96. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
10. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
11. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jun 15;304(12):H1598-614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012. Epub 2013 Apr 12.
12. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):449-71. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308427
13. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):100-8. doi: 10.1136/practneurol-2019-002269. Epub 2019 Sep 26.
14. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002 Mar 12;105(10):1202-7. doi: 10.1161/hc1002.105135
15. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2631-6. doi: 10.1161/STROKEA-HA.112.655837. Epub 2012 Aug 23.
16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):469-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1. Epub 2010 Mar 11.
17. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1025-44. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313260
18. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
19. Blanco PJ, Müller LO, Spence JD. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Jun 8;2(3):108-17. doi: 10.1136/svn-2017-000087. eCollection 2017 Sep.
20. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462-73. doi: 10.1093/cvr/cvy113
21. Marinkovic S, Milisavljevic M, Puskas L. Microvascular anatomy of the hippocampal formation. *Surg Neurol*. 1992 May;37(5):339-49. doi: 10.1016/0090-3019(92)90001-4
22. Wardlaw JM, Makin SJ, Valdes Hernandez MC, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement*. 2017;13:634-43. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.006
23. Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of white matter hyperintensity is preceded by reduced cerebrovascular reactivity. *Ann Neurol*. 2016 Aug;80(2):277-85. doi: 10.1002/ana.24712
24. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jan;40(1):85-99. doi: 10.1177/0271678X18803956. Epub 2018 Oct 8.
25. De Guio F, Mangin JF, Duering M, et al. White matter edema at the early stage of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):258-61. doi: 10.1161/STROKEA-HA.114.007018. Epub 2014 Nov 4.
26. Rost NS, Cougo P, Lorenzano S, et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Jan;38(1):75-86. doi: 10.1177/0271678X17706449. Epub 2017 May 8.
27. Peres R, De Guio F, Chabriat H, Jouvent E. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: a systematic review of in vivo MRI data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Apr;36(4):681-95. doi: 10.1177/0271678X15625352. Epub 2016 Jan 19.
28. Lyu F, Wu D, Wei C, Wu A. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117771. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117771. Epub 2020 May 11.
29. Liu J, Rutten-Jacobs L, Liu M, et al. Causal Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1325-31. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.020536. Epub 2018 Apr 23.
30. Rensma SP, van Sloten TT, Ding J, et al. Type 2 Diabetes, Change in Depressive Symptoms Over Time, and Cerebral Small Vessel Disease: Longitudinal Data of the AGES-Reykjavik Study. *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1781-7. doi: 10.2337/dc19-2437. Epub 2020 Jun 11.
31. Umemura T, Kawamura T. Retinopathy: A sign of cerebral small vessel disease in diabetes? *J Diabetes Investig*. 2017 Jul;8(4):428-30. doi: 10.1111/jdi.12602. Epub 2017 Jan 17.
32. Sanahuja J, Alonso N, Diez J, et al. Increased Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Retinopathy. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1614-20. doi: 10.2337/dc15-2671. Epub 2016 Jun 8.
33. Blevins BL, Vinters HV, Love S, et al. Brain arteriolosclerosis. *Acta Neuropathol*. 2021 Jan;141(1):1-24. doi: 10.1007/s00401-020-02235-6. Epub 2020 Oct 24.
34. Feinkohl I, Janke J, Hadzidiakos D, et al. Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2019 Mar 7;19(1):77. doi: 10.1186/s12877-019-1073-7
35. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: a population-based study. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2087-93. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2087
36. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):984-98. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61088-0. Epub 2013 Sep 2.
37. Moroni F, Ammirati E, Rocca MA, et al. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 May 14;19:63-9. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.04.006. eCollection 2018 Jun.
38. Galan M, Jimenez-Altayo F. Small Resistance Artery Disease and ACE2 in Hypertension: A New Paradigm in the Context of COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Oct 30;7:588692. doi: 10.3389/fcvm.2020.588692. eCollection 2020.
39. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(4):451-8. doi: 10.1159/000509581. Epub 2020 Jul 20.

40. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020 Jun;11(3):322-5. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9. Epub 2020 May 7.
41. Tsvigoulis G, Palaiodimos L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Dec 8;13:1756286420978004. doi: 10.1177/1756286420978004. eCollection 2020.
42. Szegedi I, Orban-Kalmandi R, Csiba L, Bagoly Z. Stroke as a Potential Complication of COVID-19-Associated Coagulopathy: A Narrative and Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020 Sep 28;9(10):3137. doi: 10.3390/jcm9103137
43. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. Jan-Dec 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293
44. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014 Apr 1;111(4):570-4. doi: 10.1160/TH13-10-0812. Epub 2014 Feb 27.
45. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, et al. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1157-64. doi: 10.1182/blood-2012-02-412197. Epub 2012 May 18.
46. Diaz JA, Fuchs TA, Jackson TO, et al. Plasma DNA is Elevated in Patients with Deep Vein Thrombosis. *J Vasc Surg Ven Lymph Dis*. 2013 Oct 1;1(4):341-348.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.12.002
47. Van Montfort ML, Stephan F, Lauw MN, et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jan;33(1):147-51. doi: 10.1161/ATVBA-HA.112.300498. Epub 2012 Oct 25.
48. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019 Apr 23;10(1):1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x
49. Crippa S, Kägi G, Graf L, et al. Stroke in a young adult with mild COVID-19 suggesting endotheliitis. *New Microbes New Infect*. 2020 Nov;38:100781. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100781. Epub 2020 Oct 10.
50. Keller E, Brandi G, Winkhofer S, et al. Large and Small Cerebral Vessel Involvement in Severe COVID-19: Detailed Clinical Workup of a Case Series. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):3719-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031224. Epub 2020 Oct 15.
51. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, et al. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e219-e222. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030995. Epub 2020 Jul 20.
52. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20.
53. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct;50(3):587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y
54. Vogrig A, Gigli GL, Bna C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19;743:135564. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135564. Epub 2020 Dec 19.
55. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):1031-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828. Epub 2021 Jan 22.
56. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVID-19-Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation*. 2021 Jan 19;143(3):230-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754. Epub 2020 Nov 16.
57. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 18;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876. Epub 2020 Nov 2.
58. Elsherey A, Erdinc B. Multiple Lacunar Cerebral Infarcts as the Initial Presentation of COVID-19. *Cureus*. 2020 Aug 10;12(8):e9638. doi: 10.7759/cureus.9638
59. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, et al. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Aug;28(8):2079-97. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006. Epub 2019 May 28.
60. Giacomozzi S, Caso V, Agnelli G, et al. Lacunar stroke syndromes as predictors of lacunar and non-lacunar infarcts on neuroimaging: a hospital-based study. *Intern Emerg Med*. 2020 Apr;15(3):429-36. doi: 10.1007/s11739-019-02193-2. Epub 2019 Sep 18.
61. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. Epub 2007 Sep 27.
62. Naganuma M, Inatomi Y, Nakajima M, et al. Is the Occlusion Site of the Lenticulostriate Artery Identified on Admission Related to Clinical Prognosis in Patients with Lacunar Stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):2035-42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.058. Epub 2018 Apr 17.
63. Kamo H, Miyamoto N, Otani H, et al. The Importance of Combined Antithrombotic Treatment for Capsular Warning Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Nov;27(11):3095-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.038. Epub 2018 Aug 2.
64. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1273-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1073
65. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al., for the SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
66. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069
67. Остроумова ОД, Парфенов ВА, Остроумова ТМ и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5-12. doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200575 [Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Sistemnyye gipertenzii* = *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12. doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200575 (In Russ.)].
68. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 15;4:18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3
69. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
70. Fonseca AC, Merwick A, Dennis M, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19.
71. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet*. 1987 Dec 12;2(8572):1351-4.
72. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996 Nov;143(1-2):1-13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5

73. Weinberger J. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Curr Cardiol Rep.* 2007 Mar;9(1):5-6.
74. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al.; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1238-51. doi: 10.1056/NEJMoa0805002. Epub 2008 Aug 27.
75. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91
- [Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (In Russ.)].
76. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):s39-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. Epub 2008 Jan 3.
77. Yip S, Benavente O. Antiplatelet agents for stroke prevention. *Neurotherapeutics.* 2011 Jul;8(3):475-87. doi: 10.1007/s13311-011-0060-2
78. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
79. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1205-15. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008. Epub 2020 Apr 20.
80. Карева ЕН. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):80-7.
- [Kareva EN. 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 Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 15.03.2021/27.04.2021/30.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>