

Цереброваскулярная патология и диабетическая полиневропатия при сахарном диабете: общность патогенетических механизмов и подходы к ведению пациентов

К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.М. Танащян

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из важных независимых факторов риска развития ишемического инсульта. При этом ряд патогенетических молекулярных механизмов, характеризующих СД2, являются общими для поражения центральной и периферической нервной системы, что объясняет высокую частоту диабетической полиневропатии (ДПН) у этой категории пациентов. К таким общим механизмам относятся образование конечных продуктов гликирования, воспаление, окислительный стресс, дисрегуляция систем гемореологии и гемостаза и др. Всё это определяет необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с СД2, включая назначение препаратов нейрометаболического и гемореологического ряда. В обзоре представлены основные принципы терапии пациентов с СД2, осложненным цереброваскулярной патологией и ДПН, с акцентом на применении нейрометаболического препарата с многопрофильным действием – тиоктовой кислоты, а также антиагреганта дипиридамола.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, цереброваскулярная патология, диабетическая полиневропатия, лечение, тиоктовая кислота, дипиридамола.

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой процентной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) традиционно рассматриваются вместе с ишемической болезнью сердца и относятся к основным причинам заболеваемости и смертности лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) [1]. При этом в структуре причин смерти больных СД 2-го типа (СД2) нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают 2-е место (12,17%), тогда как инфаркт миокарда – 7-е место (4,37%) [2]. Сахарный диабет 2-го типа является одним из самых важных независимых факторов риска развития ишемического инсульта [3]. В условиях глобальной эпидемии СД как во всем мире, так и в нашей стране проблема неврологических осложнений

у таких пациентов приобретает всё большее медико-социальное значение. По некоторым данным, больные СД могут составлять 50% и более от всего числа больных с ишемическим инсультом, при этом у них может регистрироваться бóльшая частота неблагоприятных клинических исходов по сравнению с пациентами без СД [4]. Увеличение в популяции процента лиц с хроническими ЦВЗ и СД, связанное как с повышением продолжительности жизни и возрастанием заболеваемости СД2, так и с достижениями ургентной ангионеврологии, обусловило активизацию нового направления научных исследований, посвященных когнитивным нарушениям у этой категории пациентов [5].

Основная роль в развитии сосудистых поражений при СД отводится гипергликемии. С хронической гипергликемией и образованием конечных продуктов гликирования ассоциирован риск развития как ишемического инсульта, так и других осложнений СД [6, 7]. Качество гликемического контроля у больных СД остается приоритетным вопросом, поскольку своевременное достижение и поддержание в течение длительного времени целевых показателей углеводного обмена позволяет замедлить развитие и прогрессирование осложнений [8].

Избыточное гликирование может быть ключевым фактором в развитии “метаболической памяти”, поскольку его продукты производятся и необратимо накапливаются в организме больных СД в зависимости от степени и продол-

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Ксения Валентиновна Антонова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения.

Ольга Викторовна Лагода – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го неврологического отделения.

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением.

Контактная информация: Лагода Ольга Викторовна, angionev@gmail.com

жительности гипергликемии и играют центральную роль в патофизиологии диабетических осложнений [9]. Гипергликемия и инсулинорезистентность являются триггерами возникновения эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических процессов, лежащих в основе патогенеза ЦВЗ [10].

Патофизиология нейронального повреждения в условиях хронической гипергликемии не вполне изучена. Повышенное содержание глюкозы, с одной стороны, может оказывать прямое токсическое воздействие на ишемизированные нейроны, с другой стороны, играет роль агента стрессового повреждения эндотелиальных клеток церебральных сосудов, вызывающего воспаление [11]. Маркеры разрушения нейроваскулярной единицы, особенно провоспалительные молекулы и продукты образования нитритов, рассматриваются в качестве маркеров воспаления у больных СД [12]. Ассоциированный с нейрональным повреждением молекулярный паттерн воспалительных медиаторов играет важную роль в условиях ишемии/реперфузии, особенно в отношении размеров очага и формирования отека, обусловленного нарушением гематоэнцефалического барьера [13]. Накапливается всё больше данных, полученных на экспериментальных моделях, которые подтверждают значение гипергликемии как воспалительного стимула, вызывающего эндотелиальную дисфункцию васкулярного компонента нейроваскулярной единицы, что определяет в том числе последующее восстановление [14, 15]. Это находит подтверждение и в результатах клинических исследований. Так, значения гликированного гемоглобина (HbA1c) как параметра, отражающего выраженность гипергликемии за последние 3 мес до инсульта, определяют функциональный исход НМК [16, 17]. Кроме того, имеются указания на снижение нейропластичности у пациентов с СД2: повышение уровня глюкокортикоидов, снижение уровня мозгового нейротрофического фактора [18].

Все ишемические ЦВЗ характеризуются дисрегуляцией гемореологии и гемостаза, а также дисфункцией эндотелия сосудистой стенки, проявляющимися в повышении свертывающих и депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, уменьшении атромбогенного резерва, существенном ухудшении гемореологических свойств и нарушении реактивности клеток крови и сосудистой стенки [19]. Изменения гемостаза при ишемических НМК дополняются развитием каскада биохимических реакций и нарушений, являющихся не только ответом на повреждение ткани мозга, но и последствием гипергликемии. Таким образом, динамическая природа гемостаза позволяет ему непрерывно приспосабливаться к изменяющимся условиям и функционировать в тесном взаимодействии с другими системами. Гемостаз не только реагирует на возникновение острого ишемического повреждения мозга, но и по принципу мультипараметрического регули-

рования отвечает на различные смещения биологически активных веществ.

Для больных СД характерны изменения в первичном (тромбоцитарном) и вторичном (плазменном) звеньях гемостаза, что оказывает влияние на течение сосудистой мозговой катастрофы [20]. Как показали результаты проведенных нами ранее исследований, хроническая гипергликемия способствует исходно более выраженным изменениям гемореологических и гемостатических показателей. У больных ЦВЗ избыточное образование конечных продуктов гликирования не только активирует первичное звено гемостаза, увеличивая способность тромбоцитов к агрегации, но и угнетает фибринолиз, достигая наибольшей степени в условиях гипергликемии у больных СД2. Неудовлетворительный гликемический контроль у пациентов с СД2 играет важную роль в формировании протромботического состояния и способствует прогрессированию условий для возникновения атеротромбоза и его клинической манифестации, увеличивая вероятность развития острых НМК, а также принимает участие в развитии и ухудшении течения хронической цереброваскулярной патологии [21].

Поражение нервной системы при СД2 носит универсальный характер – с вовлечением центральной нервной системы и развитием цереброваскулярной болезни, а также с поражением периферической нервной системы и формированием полиневропатии. Диабетическая полиневропатия (ДПН) – важное и не всегда своевременно диагностируемое осложнение СД2, которое на практике требует проведения дифференциальной диагностики с различными аутоиммунными, генетическими, токсическими и другими формами поражения периферической нервной системы [22–24]. Следует отметить, что ДПН выявляется и регистрируется у 50% пациентов с СД2 [25].

Наряду с другими диабетическими осложнениями (поражение почек, сердца, микро- и макроангиопатии) структурные и функциональные изменения периферических нервов также приводят к развитию тех или иных осложнений, снижают качество и сокращают продолжительность жизни больных СД. Диабетическая полиневропатия является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наряду с длительностью СД (≥ 10 лет для СД2, ≥ 20 для СД 1-го типа), альбуминурией, снижением скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², ретинопатией и значением лодыжечно-плечевого индекса $< 0,9$ [26].

Патогенез ДПН многофакторный: это активизация полиолового пути, приводящая к аккумуляции сорбитола, фруктозы, уменьшению содержания мио-инозитола, снижению активности мембранной Na⁺/K⁺-АТФазы; эндоневральный микроваскулярный дефицит с развитием ишемии и гипоксии, образованием свободных радикалов (окислительный стресс); активизация нуклеарного фактора κВ, увеличение активности протеинкиназы С, активация сигнальных полимераз PARP (poly(ADP-ribose) polymerase –

поли(АДФ-рибоза)-полимеразы); нарушения метаболизма ω_6 -жирных кислот и простагландинов, что приводит к повреждениям мембранных структур нерва, микроваскулярным и гемореологическим нарушениям; дефицит нейротрофических факторов – фактора роста нервов, нейротрофина-3, инсулиноподобного фактора роста; нарушения аксонального транспорта; аккумуляция конечных продуктов избыточного гликирования в протеинах нерва и/или сосудистой стенки; иммунологические процессы с нарастанием системного воспаления и образованием аутоантител к блуждающему нерву, симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников [27].

В основе профилактики осложнений СД лежит достижение и поддержание целевых значений параметров углеводного обмена, таких как базальная и постпрандиальная гликемия, а также уровень HbA1c. Последний показатель, отражающий состояние компенсации углеводного обмена у больных СД, является ключевым критерием оценки эффективности терапии, наиболее важным для принятия решения о необходимости ее интенсификации. В Российской Федерации уровень HbA1c <7% при СД 1-го типа отмечается только у 34,0% пациентов, а при СД2 – у 52,2%, что создает условия для формирования и прогрессирования осложнений у большого количества больных. Более того, по данным кокрейновского анализа и ряда других метаанализов не было установлено, что улучшение гликемического контроля приводит к предотвращению НМК [28, 29]. Интенсификация мер по улучшению гликемического контроля может быть эффективной лишь для профилактики ДПН у больных СД 1-го типа [30]. У пациентов с СД2 усиление сахароснижающей терапии не приводит к уменьшению частоты ДПН [31, 32].

В условиях сочетанного воздействия разных патогенетических факторов как вследствие накопления конечных продуктов гликирования, так и вследствие формирования проагрегантных изменений крови встает вопрос об адекватном фармакологическом вмешательстве у больных СД. Терапия, применяемая при сочетанном поражении центральной и периферической нервной системы у больных СД, направлена не только на улучшение качества жизни пациента, но и на основные патогенетические механизмы заболевания.

Имеющиеся на сегодняшний день препараты с механизмом тромбоцитарной антиагрегации обладают различными точками терапевтического приложения: ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота), антагонисты аденозиновых рецепторов (клопидогрел, тиклопидин), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамола) и др. Одним из хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике антиагрегантов является дипиридамола. Снижение агрегационных свойств тромбоцитов под действием дипиридамола связано с подавлением активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибированием аденозиндезамина-

зы, что приводит к повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах. Являясь конкурентным антагонистом аденозина, дипиридамола препятствует его захвату форменными элементами крови (прежде всего эритроцитами), что приводит к увеличению плазменной концентрации аденозина и стимулирует активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Важен тот факт, что дипиридамола воздействует не только на клетки крови, но и на сосудистую стенку: подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамола способствует накоплению цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата и усиливает тем самым сосудорасширяющий эффект оксида азота (NO) и простаглицлина.

При СД имеет место избыточная продукция интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-18, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и молекул межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), снижение уровня ИЛ-10, что приводит к активации каспаз-3, -8, -9 и MAPK-сигнальных путей (MAPK – mitogen-activated protein kinase (митогенактивируемая протеинкиназа)). Дипиридамола восстанавливает СД-индуцированное снижение уровня аденозина, способствует снижению уровня ICAM-1 и восстанавливает нормальный баланс про- и противовоспалительных цитокинов *in vivo* и *in vitro* [33]. Кроме того, установлено, что дипиридамола уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции при СД [34].

У препарата отмечены также антиоксидантный эффект и свойство подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует торможению развития атеросклеротических бляшек. Ранее было продемонстрировано благоприятное действие дипиридамола на основные клинические проявления хронических ЦВЗ, подтверждено антиагрегантное действие различных дозировок препарата (75 и 225 мг/сут) и показано его положительное влияние на функцию эндотелия у лиц с хроническими ЦВЗ (рисунок) [35, 36]. Подобный поливалентный механизм действия дипиридамола на реологические показатели крови позволяет рекомендовать его коморбидным пациентам с ЦВЗ и СД2.

Нейропротекция как метод защиты нейронов от повреждающего воздействия каскада нейрорхимических реакций при хронических патологических процессах нервной системы является одним из ключевых направлений в современной неврологии. Учитывая известные патогенетические механизмы развития ДПН, а также роль окислительного стресса в ее формировании и прогрессировании, основные позиции в лечении указанной категории пациентов могут быть отведены антиоксидантной терапии. Назначение этой терапии на ранних этапах патологического процесса направлено на улучшение функционального состояния периферических нервов и предотвращение необратимых изменений их структуры.



Препараты природного антиоксиданта тиоктовой кислоты – кофактора митохондриальных ферментов – успешно используются в терапии пациентов с СД [37].

Обширность биологических функций тиоктовой кислоты обуславливает разнообразный спектр ее действия. К основным механизмам относятся противовоспалительная и антиоксидантная защита, инактивация активных форм кислорода, регенерация других антиоксидантов – витаминов С и Е, цитозольного глутатиона, хелатирование переходных ионов металлов (таких как железо и медь) и модулирование сигнала ядерного фактора. Эффективность тиоктовой кислоты при ДПН хорошо известна по результатам целого ряда контролируемых рандомизированных исследований (DEKAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN II) [38]. В метаанализе (n = 1258) была подтверждена эффективность и безопасность внутривенного введения 600 мг тиоктовой кислоты у пациентов с симптоматической ДПН [39]. В исследовании NATHAN I была показана эффективность терапии тиоктовой кислотой в течение 4 лет в сравнении с плацебо у пациентов с СД и ДПН, что было зарегистрировано по результатам оценки неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и электрофизиологических тестов [40]. Результаты этого исследования продемонстрировали возможность замедления прогрессирования ДПН при длительном применении тиоктовой кислоты. В современных рекомендациях IDF (International Diabetes Federation – Международная федерация диабета) отмечено, что имеющиеся данные подтверждают целесообразность применения указанного препарата у пациентов с ДПН, но препарат доступен не во всех странах мира [41]. Тиоктовая кислота характеризуется хорошим профилем безопасности и при необходимости может комбинироваться с любым средством симптоматической терапии [42].

Антиоксидантная функция тиоктовой кислоты реализуется путем транскрипции генов, которые участвуют в синтезе глутатиона, а также путем восстановления глутатиона и витаминов С и Е из их окисленных форм. Являясь мощ-

ным антиоксидантом, это соединение может способствовать устранению повреждений, вызванных окислительным стрессом, выступает в роли “сборщика” свободных радикалов, способствует генерации эндогенных антиоксидантов [43, 44]. Вместе с тем в недавно проведенных исследованиях было выявлено, что тиоктовая кислота может оказывать нейропротекторное действие за счет противовоспалительных эффектов при рассеянном склерозе, инсульте, а также подавлять *in vitro* высвобождение макрофагами такого медиатора воспаления, как ФНО- α [45–47].

Одним из механизмов, объясняющих нейропротекторное действие тиоктовой кислоты, является ее влияние на кальций. Так, повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} может играть важную роль в нейрональном повреждении в условиях ишемии, а введение тиоктовой кислоты в этих условиях улучшает внутриклеточный метаболизм кальция. Другим механизмом реализации нейропротекторных свойств препарата является усиление нейропролиферации.

Применение тиоктовой кислоты способствует снижению дальнейшего кардиоваскулярного риска у больных, перенесших инсульт. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов, перенесших НМК, применение тиоктовой кислоты позволило улучшить показатели не только гликемии натощак, но и систолического и диастолического артериального давления без достоверных изменений уровня инсулина [48].

Таким образом, полученные в различных исследованиях результаты подтверждают необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и терапии неврологических осложнений СД2, а также возможность эффективной коррекции метаболических и сосудистых механизмов возникновения и прогрессирования этого заболевания. С учетом широкой распространенности ЦВЗ на фоне СД2, с нередким сочетанным развитием ДПН, в указанных клинических ситуациях целесообразно в комплекс лекарственных

средств включать препараты тиоктовой кислоты и дипиридамола.

Список литературы

- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019 Jan;42(Suppl 1):S103-S123.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;3:144-59.
- Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet. Neurology* 2012 Mar;11(3):261-71.
- Akhtar N, Kamran S, Singh R, Malik RA, Deleu D, Bourke PJ, Joseph S, Santos MD, Morgan DM, Wadiwala FM, Francis R, Babu BM, George P, Ibrahim R, Garcia-Bermejo P, Shuaib A. The impact of diabetes on outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *Journal of Stroke Cerebrovascular Disease* 2019 Mar;28(3):619-26.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews. Endocrinology* 2018 Oct;14(10):591-604.
- Li WA, Moore-Langston S, Chakraborty T, Rafols JA, Conti AC, Ding Y. Hyperglycemia in stroke and possible treatments. *Neurological Research* 2013 Jun;35(5):479-91.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен "метаболической памяти" в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив* 2015;87(10):4-10.
- Балаболкин М.И., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Клебанова Е.М., Антонова К.В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета. *Русский медицинский журнал* 2007;15(27):2072-8.
- Rhee SY, Kim YS. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. *Diabetes & Metabolism Journal* 2018 Jun;42(3):188-95.
- Saad MI, Abdelkhalik TM, Saleh MM, Kamel MA, Youssef M, Tawfik SH, Dominguez H. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine* 2015 Dec;50(3):537-67.
- Liu L, Zhan L, Wang Y, Bai C, Guo J, Lin Q, Liang D, Xu E. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study. *Lipids in Health and Disease* 2015 Jul;14(1):76.
- Elgebaly MM, Arreguin J, Storke N. Targets, treatments, and outcomes updates in diabetic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019. [Epub ahead of print].
- Mizuma A, Yenari MA. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke. *Frontiers in Neurology* 2017 Sep;8:467.
- Zhao Z, Hu J, Gao X, Liang H, Yu H, Liu S, Liu Z. Hyperglycemia via activation of thromboxane A₂ receptor impairs the integrity and function of blood-brain barrier in microvascular endothelial cells. *Oncotarget* 2017 May;8(18):30030-8.
- Posada-Duque RA, Barreto GE, Cardona-Gomez GP. Protection after stroke: cellular effectors of neurovascular unit integrity. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2014 Aug;8:231.
- Wang H, Cheng Y, Chen S, Li X, Zhu Z, Zhang W. Impact of elevated hemoglobin A1c levels on functional outcome in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019;28:470-6.
- Антонова К.В., Танащян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм* 2016;13(2):20-4.
- Zheng Z, Wu J, Wang R, Zeng Y. Diabetes mellitus may induce cardiovascular disease by decreasing neuroplasticity. *Functional Neurology* 2014 Jan-Mar;29(1):7-13.
- Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга; 2005. 248 с.
- Pomero F, Di Minno MND, Fenoglio L, Gianni M, Ageno W, Dentali F. Is diabetes a hypercoagulable state? A critical appraisal. *Acta Diabetologica* 2015;52:1007-16.
- Танащян М.М., Антонова К.В., Шабалина А.А., Лагода О.В., Романцова Т.И. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2018;4(76):16-23.
- Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: МИА; 2016. 480 с.
- Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П., Исмаилов Ш.М., Ключников С.А., Пирогов В.Н., Иванова-Смоленская И.А. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2F. *Атмосфера. Нервные болезни* 2005;2:42-6.
- Муртазина А.Ф., Щагина О.А., Никитин С.С., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Современные клинико-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019;1:55-69.
- Unmar Y, Zafar MI, Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: subclinical versus confirmed neuropathy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Science* 2017 Jun;37(3):337-42.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Journal of American College of Cardiology* 2019 Mar 17. pii: S0735-1097(19)33876-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. [Epub ahead of print].
- Bruschi LKM, da Rocha DA, Filho ELG, Barboza NMP, Frizanco PAB, Gallegaro RM, de Sá LBPC, Arbex AK. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 2017 Jan;7:12-21.
- Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2010 Apr;7(2):119-30.
- Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2016 Sep;218:50-8.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993 Sep;329(14):977-86.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current Diabetes Reports* 2014;14(9):528.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet. Neurology* 2012 Jun;11(6):521-34.
- Elsherbiny NM, Al-Gayyar MM, Abd-El Galil KH. Nephroprotective role of dipyrindamole in diabetic nephropathy: effect on inflammation and apoptosis. *Life Sciences* 2015 Dec;143:8-17.

34. Sharma AK, Khanna D, Balakumar P. Low-dose dipyridamole treatment partially prevents diabetes mellitus-induced vascular endothelial and renal abnormalities in rats. *International Journal of Cardiology* 2014 Mar;172(2):530-2.
35. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: МИА; 2009. 224 с.
36. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни* 2012;3:27-30.
37. Konrad T, Vicini P, Kusterer K, Höflich A, Assadkhani A, Böhles HJ, Sewell A, Tritschler HJ, Cobelli C, Usadel KH. Alpha-lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Feb;22(2):280-7.
38. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2015 Dec;93(12):1021-7.
39. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treatments in Endocrinology* 2004;3(3):173-89.
40. Ziegler D, Low PA, Boulton AJM. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. In: *Proceedings of the 67th American Diabetes Association (ADA) Congress*; 2007 Jun 22–26; Chicago, IL: Abstract 0007-OR.
41. Ibrahim A. IDF clinical practice recommendation on the diabetic foot: a guide for healthcare professionals. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017 May;127:285-7.
42. Бреговский В.Б., Храмили В.Н., Демидова И.Ю., Строков И.А., Гурьева И.В. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(1):60-8.
43. Lu C, Maharjan S, Wang Q, Sun Y, Han X, Wang S, Mao Z, Xin Y, Zhang B. α -Lipoic acid promotes neurological recovery after ischemic stroke by activating the Nrf2/HO-1 pathway to attenuate oxidative damage. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017;43(3):1273-87.
44. Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Goulart MO. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2015;15(5):458-83.
45. Chaudhary P, Marracci G, Galipeau D, Pocius E, Morris B, Bourdett D. Lipoic acid reduces inflammation in a mouse focal cortical experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Journal of Neuroimmunology* 2015 Dec;289:68-74.
46. Choi KH, Park MS, Kim HS, Kim KT, Kim HS, Kim JT, Kim BC, Kim MK, Park JT, Cho KH. Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats. *Molecular Brain* 2015 Feb;8:9.
47. Chang P, Liu J, Yu Y, Cui SY, Guo ZH, Chen GM, Huang Q, Liu ZG. Alpha-lipoic acid suppresses extracellular histone-induced release of the inflammatory mediator tumor necrosis factor- α by macrophages. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017;42(6):2559-68.
48. Mohammadi V, Khorvash F, Feizi A, Askari G. Does alpha-lipoic acid supplementation modulate cardiovascular risk factors in patients with stroke? A randomized, double-blind clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine* 2018;9:34. ●

Cerebrovascular Diseases and Diabetic Polyneuropathy in Patients with Diabetes: Common Pathogenetic Mechanisms and Approaches to Management

K.V. Antonova, O.V. Lagoda, and M.M. Tanashyan

Type 2 diabetes is the one of the most important independent risk factors of ischemic stroke. At the same time, a number of pathogenetic molecular mechanisms underlying diabetes are common to the development of central and peripheral nervous system lesions, which explains the high incidence of diabetic neuropathy in these patients. Such mechanisms include the formation of advanced glycation endproducts, inflammation, oxidative stress, dysregulation of hemorheology and hemostasis systems, etc. These factors determine the need for an integrated approach to the management of patients with type 2 diabetes, including medications that modulate neurometabolism and hemorheology. The review presents the basic principles of treatment of patients with diabetes, complicated by cerebrovascular disease and neuropathy, with an emphasis on the use of a neurometabolic drug with a multidisciplinary effect – thioctic acid, as well as antiplatelet agent dipyridamole.

Key words: type 2 diabetes, cerebrovascular disease, diabetic neuropathy, treatment, thioctic acid, dipyridamole.