

Диагностика и терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга

Ф.А. Хабиров, <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>, farit.habirov@tatar.ru

Э.Ф. Рахматуллина, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

О.С. Кочергина, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Д.Х. Хайбуллина , <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Хроническая ишемия мозга – широко распространенное состояние, которое связано с прогрессирующим поражением головного мозга и проявляется различными неврологическими нарушениями, в том числе когнитивными. Одним из этиологических факторов сосудистых нарушений является артериальная гипертензия. В статье рассматриваются варианты когнитивных нарушений и патогенетические механизмы их формирования. Обсуждается роль лимфатической системы головного мозга и нейровоспаления в реализации нарушений когнитивных функций. Описанный клинический случай показывает необходимость дополнения базовой терапии у пациентов с артериальной гипертензией препаратами иных групп, в частности пентоксифиллином для повышения эффективности терапии. Приведены данные клинических и экспериментальных исследований пентоксифиллина, в которых показано его положительное действие на процессы воспаления, эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, улучшение когнитивных функций. Обсуждается нейропротективное действие пентоксифиллина, которое получило подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях. Обсуждается возможность применения пентоксифиллина у пациентов с нарушениями настроения, с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством в качестве дополнения к основной терапии, а при когнитивных нарушениях – в качестве монотерапии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хроническая ишемия мозга, память, воспаление, нейровоспаление, пентоксифиллин, нейропротекция

Для цитирования: Хабиров ФА, Рахматуллина ЭФ, Кочергина ОС, Хайбуллина ДХ. Диагностика и терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. *Медицинский совет*. 2025;19(3):71–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-102>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia

Farit A. Khabirov, <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>, farit.habirov@tatar.ru

Elza F. Rakhmatullina, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Olga S. Kochergina, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Dina Kh. Khaibullina , <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Chronic cerebral ischemia is a common condition associated with progressive brain damage that manifests itself in various neurological disorders, including cognitive impairment. One of the etiologic factors of vascular disorders is arterial hypertension. The article discusses types of cognitive impairment and pathogenetic mechanisms of their formation. The role of the glymphatic system of the brain, the role of neuroinflammation in the implementation of cognitive impairment are discussed. The described clinical case shows the need to supplement basic therapy in patients with hypertension with drugs of other groups, in particular pentoxifylline, to improve the effectiveness of therapy. The article reviews the latest clinical and experimental studies of pentoxifylline, which show its positive effect on inflammation, endothelial dysfunction and, as a result, improvement of cognitive functions. The neuroprotective effect of pentoxifylline, which has been confirmed in experimental and clinical studies, is discussed. The possibility of using pentoxifylline in patients with mood disorders, major depressive disorder, bipolar disorder as an adjunct to the main therapy, and in cognitive impairment as monotherapy is discussed.

Keywords: cognitive impairment, chronic cerebral ischemia, memory, inflammation, neuroinflammation, pentoxifylline, neuroprotection

For citation: Khabirov FA, Rakhmatullina EF, Kochergina OS, Khaibullina DKh. Diagnosis and therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(3):71–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-102>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – широко распространенное состояние, которое связано с прогрессирующим поражением головного мозга, проявляется различными неврологическими нарушениями и вызывается разнообразными этиологическими факторами. Основным патогенетическим механизмом развития ХИМ считается нарушение церебрального кровотока. При этом в первую очередь страдают когнитивные функции. Под когнитивными расстройствами понимаются той или иной степени выраженности нарушения высших психических функций: памяти, внимания,гнозиса, праксиса, речи, мышления.

Одним из этиологических факторов сосудистых нарушений является артериальная гипертензия [1]. Это заболевание, которое может дебютировать в молодом возрасте и наносить значительный ущерб когнитивным возможностям. Повышенное артериальное давление (АД) в среднем возрасте сопряжено со снижением когнитивных функций и риском развития деменции у пожилых [2]. Уже через 5 лет существования гипертонии когнитивные нарушения начинают проявляться независимо от возраста [3–7]. Большинство исследований, посвященных изучению нейropsychологического состояния у пациентов с повышенным АД, показывают, что более высокие значения АД ассоциированы с худшими результатами когнитивных тестов. Так, имеющееся в течение 8 лет систолическое АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст. по сравнению с САД < 140 мм рт. ст. прогностически было более неблагоприятно и указывало на снижение результатов тестов оценки памяти [8]. Через 9 лет наблюдения у пациентов с САД ≥ 160 мм рт. ст. чаще страдали управляющие функции [9]. Высокие уровни АД в среднем возрасте также ассоциировались со снижением таких высших психических функций, как способность к пространственной визуализации и интеллектуальной деятельности, через 20 лет [10].

Патогенетические механизмы поражения головного мозга при артериальной гипертензии связаны со структурными изменениями сосудистой стенки с последующим развитием атрофии головного мозга. В их основе лежат такие процессы, как дисфункция эндотелия, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление, разрежение микроциркуляторного русла с развитием острой и скрытой церебральной ишемии, в ряде случаев осложняющейся геморрагией, нарушение функции лимфатической системы, способствующей отложению амилоида [11].

Длительное повышение АД приводит к нарушению функции нейрососудистого комплекса, который обеспечивает перфузию головного мозга. Он включает в себя прежде всего нейроны, астроциты, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки и/или перициты [12]. Функциональная связь между ними позволяет своевременно обеспечивать энергетическими субстратами нейроны, выводить метаболиты за счет быстрой регуляции кровотока в артериолах и капиллярах.

Сохранение гомеостатического баланса и высокие энергетические потребности головного мозга, возникающие при переработке информации, обеспечиваются

церебральным объемным кровотоком, который зависит от перфузионного давления – разницы между средним АД и внутричерепным давлением. На него также влияет величина сердечного выброса и сосудистое сопротивление. В отсутствие нейронной стимуляции церебральный объемный кровоток относительно стабилен и в физиологических условиях поддерживается механизмами ауторегуляции, которые работают в диапазоне от 50 до 160 мм рт. ст., регулируя диаметр артериол. Вследствие неконтролируемой артериальной гипертензии, сопровождающейся частыми кризами, постепенно происходят изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла. В них развивается липогиалиноз, стенозируется просвет вплоть до облитерации, развивается микротромбоз, плазмо- или геморрагии в стенки. Артериолосклероз и снижение реактивности микроциркуляторного русла, характерные для гипертонической болезни, способны нарушить механизмы саморегуляции [13, 14], усугубляя ишемию мозгового вещества.

Метаболическая активность нейронов при активной деятельности в норме поддерживается увеличением локального кровотока, так называемой функциональной гиперемией. Клеточные механизмы, которые управляют сосудистым тонусом, обеспечиваются вазоактивными сигналами от эндотелиальных клеток. В частности, происходит выделение оксида азота, который контролирует сосудистое сопротивление. Взаимодействие эндотелия с гладкомышечными клетками сосудов приводит к гиперполяризации их мембранного потенциала, что и вызывает вазодилатацию.

Другой функциональный механизм гиперемической реакции связан с изменением скорости движения эритроцитов в капиллярах и их деформируемости при снижении напряжения O_2 в тканях мозга при метаболической активности нейронов [15, 16].

Важную роль в поддержании гомеостаза головного мозга играют эндотелиальные клетки. Адгезивные белки и белки плотных контактов, которые вырабатываются этими клетками, формируют гематоэнцефалический барьер, защищающий мозг от проникновения патогенов, переносимых кровью, самих компонентов крови, способных вызвать воспаление, а также макрофагов [17]. Целостность гематоэнцефалического барьера, кроме того, поддерживается белками базальной мембраны и астроцитами, окружающими эндотелий. Астроциты также участвуют в экспрессии большого количества ионных каналов и рецепторов, активно высвобождают вазоактивные нейротрансмиттеры и глиотрансмиттеры, которые регулируют функции сосудов, микроглии, нейронов [18]. Им принадлежит важная роль в функционировании лимфатической системы.

Артериальная гипертензия, сопровождающаяся повышением внутрисосудистого давления, приводит к ремоделированию артерий и поражению капилляров. В результате ишемии, связанной с разрежением капиллярной сети, происходит снижение метаболического обеспечения нейронов и глиальных клеток, развивается оксидативный стресс и воспаление. Ухудшается функция эндотелия и целостность гематоэнцефалического барьера [19]. Нарушенная защитная функция гематоэнцефалического барьера благоприятствует проникновению компонентов

плазмы в мозг, что, в свою очередь, активирует микроглию и астроциты. Если в норме астроциты выполняют защитную функцию, то в условиях ишемии астроциты, активированные микроглией, способствуют нейровоспалению. Ухудшается трофическая поддержка глией нейронов, что в конечном итоге ведет к их гибели.

Развивающийся в результате ишемии окислительный стресс также способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера [20], нередким проявлением которого являются микрогеморрагии.

Высокий уровень активных форм кислорода приводит к деполаризации мембраны, активации кальций-зависимых калиевых каналов, увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} в астроцитах и повышению концентрации внеклеточного калия. Это является одним из факторов, снижающих активность пероцитов, что приводит к сужению просвета капилляра [21]. Оксидативный стресс, сопровождающий артериальную гипертензию, способствует воспалению сосудов, фибрированию, ремоделированию артерий, усугубляя сосудистую дисфункцию и способствуя нейродегенеративному процессу с когнитивными нарушениями [22, 23].

В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как фактор усугубления когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. Артериальная гипертензия, согласно исследованиям, сопровождается увеличением уровня гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и коре головного мозга [24], прогрессирующим накоплением бета-амилоида [25, 26]. Накопление нейротоксинов связано не только с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, но и с нарушением удаления их из паренхимы. Глимфатическая система – ликворный путь элиминации продуктов обмена из головного мозга. Он функционирует только прижизненно и преимущественно во время сна [27]. Цереброспинальная жидкость перемещается через паренхиму головного мозга из периартериального в перивенозное пространство, дренируя ее от продуктов обмена, в том числе нейротоксинов, благодаря сокращению гладкомышечных клеток, создающих пульсовые волны вдоль артерий. При снижении силы пульсовой волны, в связи с уменьшением эластичности сосудов и неадекватным пульсовым давлением, что имеет место при гипертонической болезни, скорость обмена цереброспинальной и интерстициальной жидкости падает [28], способствуя накоплению бета-амилоида с последующим образованием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Нужно отметить, что бета-амилоид элиминируется по градиенту пульсового давления в диастолическую фазу в ночное время. Поэтому больные гипертонической болезнью с нарушением циркадианного профиля АД имеют больший риск развития когнитивных нарушений. У пациентов, особенно пожилого возраста, с недостаточным снижением АД в ночное время выявлены отрицательная взаимосвязь с уровнем когнитивных функций, меньший объем головного мозга, снижение памяти и скорости мыслительных процессов [29–31].

Таким образом, биологический механизм влияния вариабельности АД на деятельность нейронов когнитивной сферы опосредуется через гипоперфузию, нарушение

нейроваскулярного взаимодействия и нейровоспаление, дисфункцию глимфатической системы.

Морфологически артериальная гипертензия способствует ускорению атеросклеротического процесса в стенках крупных и средних артерий, развитию липогиалиноза перфорирующих артерий. Данный процесс проявляется структурными изменениями головного мозга, а клинически – органической симптоматикой и соответствующими когнитивными нарушениями.

Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии могут развиваться вследствие одиночных ограниченных инфарктов, множественных лакунарных инфарктов, повторных инфарктов головного мозга или диффузного поражения белого вещества головного мозга.

Постинсультные когнитивные нарушения имеют острое или подострое начало с развитием когнитивного дефекта в течение первых 3–6 мес. после перенесенного инсульта. В настоящее время выделяют типы постинсультных когнитивных расстройств: инфаркт в стратегической зоне (таламусе, хвостатом ядре, колоне внутренней капсулы, угловой извилине, гиппокампе), мультиинфарктная деменция вследствие повторных инсультов, геморрагическая деменция как следствие внутримозгового кровоизлияния на фоне поражения мелких артерий при длительной артериальной гипертензии или амилоидной ангиопатии, разрыве аневризмы передней соединительной артерии. Острое нарушение мозгового кровообращения проявляется, кроме когнитивной дисфункции, другой очаговой неврологической симптоматикой. В случае мультиинфарктного поражения головного мозга когнитивные нарушения могут быть разнообразными, и их клинические проявления будут зависеть от локализации очагов.

Локализация ишемических повреждений головного мозга во многом определяет клинические симптомы нарушения когнитивных возможностей человека и степень их выраженности. Стратегически важными зонами, согласно критериям NINDS-AIREN, являются следующие: нижняя медиальная височная кора, теменно-височные и теменно-затылочные области, бассейн парамедианных таламических артерий, угловая извилина, верхняя лобная и теменная зоны при вовлечении доминантного полушария. Такую же значимость для развития нарушений когниции имеют гиппокамп, хвостатое ядро и бледный шар. Считается, что специфичность данных критериев составляет 84%, по данным патоморфологических исследований. Каждая из пораженных при ишемии стратегических зон будет иметь свои особенности когнитивных функций.

«Стратегические» инфаркты или геморрагии головного мозга, часто возникающие при кризовом течении артериальной гипертензии, имеют клиническое значение даже в случаях небольших по объему очагов. Обычно когнитивные нарушения дебютируют остро. Динамика может варьировать: возможны частичное восстановление, ступенчатое ухудшение, постепенное прогрессирование, формирование стабильной клинической симптоматики различной длительности [32].

При поражении промежуточного и среднего мозга выявленные когнитивные нарушения развиваются в рамках

мезенцефалоталамического синдрома. Он протекает стадийно. Вначале наблюдаются переходящие эпизоды спутанности сознания, возможно их сочетание с галлюцинациями и иллюзиями. В течение длительного периода больные подолгу лежат, не пытаясь что-либо сделать. Отмечается повышенная сонливость, выраженные нарушения памяти на текущие события, конфабуляции, напоминающие корсаковский синдром. Если поражается доминантное полушарие, развивается таламическая афазия – нарушение речи, характеризующееся парафазиями, достигающими степени «речевого салата», при этом сохраняется понимание обращенной речи, отсутствуют трудности повторения фраз за доктором.

При локализации инсульта в области полосатых тел остро возникают когнитивные и поведенческие нарушения, сопровождающиеся экстрапирамидными двигательными расстройствами.

Модальное-неспецифические нарушения памяти, при яркой выраженности аналогичные корсаковскому синдрому, развиваются при двустороннем поражении гиппокампа. Они характеризуются снижением или отсутствием памяти на текущие и недавние события при сохранности воспоминаний о произошедшем в отдаленном прошлом. Патология гиппокампа не сопровождается расстройством сознания, нарушением цикла «сон – бодрствование», иллюзорно-галлюцинаторными расстройствами, в отличие от мезенцефалоталамического синдрома при поражении глубоких отделов мозга.

При локализации инсульта в префронтальных отделах лобных долей головного мозга уменьшается общая активность, инициатива, снижается мотивация и побуждение к какой-либо деятельности, развивается апатико-абулический синдром. Характерны персеверации – бессмысленные многократные повторения собственных слов или действий. Отмечаются эхолалия (повторение услышанных слов) и эхопраксия (повторение действий, движений). У больного снижается критика, что приводит к его неадекватному поведению.

Страдание зоны затылочно-теменно-височного стыка левого полушария сопровождается полифункциональными когнитивными нарушениями: нарушением восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственной агнозией), недорисованных, наложенных, зашумленных изображений (симултанной агнозией), нарушением конструирования и рисования (конструктивной апраксией), нарушением счета (акалькулией), нарушением понимания логико-грамматических конструкций (семантической афазией). В случае их значительной выраженности пациент может дезадаптироваться в повседневной деятельности.

Наиболее распространенным патогенетическим вариантом сосудистых когнитивных нарушений при безинсультном течении хронической ишемии головного мозга является так называемый подкорковый вариант.

Патоморфологически в его основе лежит поражение таламуса, полосатого тела, белого вещества, и функционально постепенно развивается вторичная дисфункция передних отделов головного мозга [33]. В основе патологии лежит поражение конечных сосудов малого калибра,

кровообеспечивающих подкорковые базальные ганглии, глубокие отделы белого вещества головного мозга. Данное состояние обозначают как «болезнь малых сосудов». При подкорковых сосудистых когнитивных нарушениях, в отличие от постинсультных, клиническая картина развивается постепенно, может ступенчато ухудшаться и прогрессировать вплоть до деменции. На начальных этапах даже при наличии морфологических изменений головного мозга течение может быть бессимптомным. На сегодняшний день нейровизуализация является обязательным диагностическим методом при подозрении на болезнь мелких сосудов. Выявление изменений в области подкоркового белого вещества и наличие лакун принято считать основным МР-критерием, подтверждающим данное заболевание. Связь между выраженностью лейкоареоза, числом лакунарных инфарктов и выраженностью когнитивных расстройств лобного характера у пациентов с артериальной гипертензией подтверждена многочисленными исследованиями [34–36].

Согласно диагностическим критериям сосудистых когнитивных нарушений по VASCOG, основными клиническими проявлениями подкоркового типа являются нарушение внимания и недостаточность управляющей функции [37].

Функция внимания включает несколько составляющих: способность быстро реагировать на события (скорость реакции, обеспечивающая надлежащий темп познавательной деятельности); способность к длительному поддержанию умственной активности (концентрация внимания); способность к фокусировке внимания на главной задаче (избирательность внимания) [32, 38]. Нарушения внимания будут приводить к снижению темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебаниям (флюктуации) уровня активности и/или повышенной отвлекаемости на посторонние мысли или дела. Наиболее ранними и характерными симптомами являются трудности в поддержании интеллектуальной активности в течение продолжительного времени. Больным становится сложно правильно организовать свою деятельность, они быстро устают, оставляют начатое дело, им сложно работать с несколькими источниками информации и переключаться с одной задачи на другую. Затруднения появляются при необходимости анализировать полученную информацию, расставлять приоритеты, выделяя главное и второстепенное, нарушаются алгоритмы деятельности, стираются грани при определении сходства или различия понятий и предметов. Субъективные жалобы обычно включают общую слабость, повышенную утомляемость, «тяжесть», «неясность» в голове. И эти симптомы также связаны с нарушением управляющей, или исполнительной, функции – способности управлять своей познавательной деятельностью и поведением, включая планирование и контроль [32, 38, 39]. Нарушение управляющей функции у больных проявляется снижением активности и инициативы, расстройством последовательности действий («что вначале, а что потом»), персеверациями, стереотипным поведением и импульсивностью. Чрезмерная приверженность одному поведенческому стереотипу может проявляться, например, тем, что пациент принимает пищу в строго определенное время, носит строго определенную одежду, всегда реагирует одинаково

на какие-то триггерные слова или действия. Под импульсивностью понимается невозможность или трудности следования общему направлению и цели, подавляя не соответствующие им побуждения. К примеру, в ответ на вопрос врача о самочувствии, пациент излагает не относящиеся к здоровью, но важные для самого пациента подробности своей жизни. Импульсивность имеет общий психологический механизм со снижением критики, поэтому импульсивные пациенты в повседневной жизни могут демонстрировать различную степень дезингибиции: от легкого снижения чувства дистанции при общении с врачом и эмоциональной лабильности до грубого асоциального поведения, агрессивности, сексуальной несдержанности и др. [38]. Внимание и управляющая функция тесно взаимосвязаны, имеют общие морфофункциональные основы и могут исследоваться аналогичными или похожими нейropsychологическими методиками.

Для подкоркового варианта когнитивной дисфункции также характерны нарушения памяти по типу затруднения воспроизведения, зрительно-пространственная дисгнозия и конструктивная диспраксия [40–45]. Мнестические нарушения, сопровождающие артериальную гипертензию, как правило, выражены в легкой или умеренной степени и проявляются нарушением оперативной памяти при относительной сохранности памяти на недавние и отдаленные события жизни [46]. Относительная сохранность памяти – важная особенность подкоркового варианта сосудистой когнитивной дисфункции, которая качественно отличает его от болезни Альцгеймера [47].

Выявить нарушения конструктивного праксиса при клиническом исследовании можно, попросив больного нарисовать, например, два пересекающихся пятиугольника, куб, часы с циферблатом и стрелками и др. Пациент будет испытывать затруднения при рисовании трехмерных фигур, и изображение окажется искаженным.

Критерии VASCOG указывают, что наряду с когнитивными нарушениями должен присутствовать один или более дополнительный симптом, включающий раннее развитие нарушения походки (походка коротким шагом, «магнитная», апракто-атактическая или паркинсоническая) или наличие неустойчивости и частых падений, раннее развитие тазовых нарушений в отсутствие урологических заболеваний и изменение личности или настроения (абулия, депрессия, эмоциональная лабильность) [48]. Чаще всего наблюдаются нарушения равновесия и ходьбы по типу лобной дисбазии. Она характеризуется расширением базы опоры при ходьбе, укорочением шага, «приклеиванием к полу», особенно во время поворотов, частыми падениями. Пациенты при этом часто жалуются на «головокружение», называя этим словом неустойчивость при ходьбе, особенно при поворотах. Данные нарушения связаны с поражением префронтальной или дополнительной моторной коры [49–53].

Для развернутой стадии сосудистой деменции характерны тазовые нарушения, которые вначале проявляются в виде учащенного мочеиспускания и периодического недержания мочи, а в дальнейшем развивается полная утрата контроля за функцией тазовых органов. Еще одним

типичным неврологическим сопровождением подкорковой сосудистой деменции является псевдобульбарный синдром, при котором наблюдается насильственный плач и смех. Психоэмоциональные расстройства обычно проявляются снижением настроения вплоть до депрессии, эмоциональной лабильностью, которая может достигать степени дисфории и гневливости [54, 55].

Гипертония относится к важным модифицируемым факторам риска когнитивных нарушений и деменции. Данные рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о снижении относительного риска развития деменции на 7–11% при адекватной коррекции АД. Согласно клиническим рекомендациям «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста», рекомендуется назначение антигипертензивной терапии у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования когнитивного дефекта [56]. Многочисленные исследования показывают, что антигипертензивная терапия снижает риск развития когнитивного дефицита и сосудистой деменции, но не способствует регрессу уже развившейся симптоматики [57]. В то же время отсутствие адекватного лечения у пациентов с артериальной гипертензией более чем в 4 раза увеличивает риск развития когнитивного дефекта [58, 59]. Благоприятное влияние на состояние когнитивных функций оказывает сам факт контроля АД и приема гипотензивных препаратов, независимо от группы. Тем не менее некоторые исследования показали, что блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходят плацебо по влиянию на улучшение показателей когнитивных функций по сравнению с ингибиторами АПФ, β-адреноблокаторами и диуретиками [60].

Адекватная антигипертензивная терапия у больных, перенесших инсульт, необходима также с целью предотвращения повторных острых сосудистых эпизодов, а соответственно, профилактики мультиинфарктной сосудистой деменции.

При уже сформировавшемся когнитивном дефиците с целью его коррекции и улучшения общего функционирования пациентам с сосудистой деменцией рекомендуется назначение антагониста NMDA-глутаматных рецепторов мемантина [61–64], ингибитора центральной холинэстеразы [65]. Ацетилхолинергическая недостаточность является характерной для церебральной микроангиопатии с поражением перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят основные ацетилхолинергические проводники в кору мозга из ядра Мейнерта.

Кроме того, при лечении когнитивных расстройств сосудистого генеза возможно применение других ноотропных, метаболических и вазоактивных препаратов. Они способствуют уменьшению выраженности субъективных жалоб и сопутствующих некогнитивных симптомов у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

Трентал® (пентоксифиллин) получил широкое применение в лечении пациентов с сосудистой патологией головного мозга. Уникальные свойства пентоксифиллина улучшают микроциркуляцию за счет увеличения деформируемости эритроцитов, снижения агрегации тромбоцитов и вязкости цельной крови позволяют считать его

препаратом выбора при сосудистых процессах с микроангиопатией. Уменьшение спазма артериол вследствие стимуляции выделения простаглицлина предотвращает нарушение нейроваскулярного взаимодействия, что имеет место при артериальной гипертензии. Кроме того, пентоксифиллин обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами: подавляет активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, снижает синтез воспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа.

Ниже приводится клинический случай пациента с когнитивными нарушениями, развившимися на фоне ХИМ смешанного генеза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Н. 57 лет обратился с жалобами на снижение памяти на текущие события, забывчивость, испытывает затруднения с концентрацией внимания, постоянно отвлекается от работы, быстро устает, периодически испытывает чувство беспокойства, тревоги. Также беспокоит нарушение сна в виде частых пробуждений, отсутствие чувства отдыха после сна. Беспокоят головные боли ноющего характера в лобно-височной области, ощущение неустойчивости на фоне подъема АД.

Данные жалобы появились приблизительно 5 лет назад на фоне кризового течения гипертензии, препараты принимал непостоянно, что приводило к частой смене препарата. В настоящее время получает лозартан, давление в течение последних 2 лет держится на уровне 145/90 мм рт. ст. В связи с изменениями в липидограмме получает аторвастатин в дозировке 10 мг 1 раз в сутки. Кроме того, 1 раз в год пациент получал этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозировке 250 мг 2 раза в день в течение 1 мес. Впервые подъемы АД стали появляться в возрасте 44 лет на фоне психоэмоциональных перегрузок.

В анамнезе: периодические приступы люмбаго, гастрит.

Объективно в неврологическом статусе выявлена следующая симптоматика: нистагмоз при крайних отведениях глазных яблок, сила по мышечным группам – 5 баллов. Мышечный тонус физиологичный. Проприорефлексы повышены по пирамидному типу без разницы сторон, положителен рефлекс Россолимо – Вендеровича с обеих рук. В позе Ромберга неустойчив, другие координаторные пробы не нарушены. Легкий тремор пальцев вытянутых рук, усиливающийся при волнении. На амбулаторном приеме было проведено тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), пациент набрал 26 баллов (легкое когнитивное расстройство), по госпитальной шкале депрессии и тревоги – 8 баллов, что соответствует субклинически выраженной тревоге/депрессии.

Данные дополнительных методов исследования: МРТ головного мозга от 25.11.2024: множественные сосудистые очаги, локализующиеся преимущественно перивентрикулярно, умеренное расширение субарахноидального пространства в лобной области. По сравнению с МРТ головного мозга от 06.08.2022 – нарастание количества очагов сосудистого генеза.

УЗИ сосудов интракраниальных и экстракраниальных: стеноз 25% правой внутренней сонной артерии (ВСА) и 35% левой ВСА за счет атеросклеротических бляшек. Гипоплазия задней соединительной артерии и левой позвоночной артерии (ПА).

Анализ крови общий в пределах нормы. Биохимический анализ крови: холестерин общий – 8,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,8 ммоль/л, ЛПНП – 4,2 ммоль/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л, МНО – 1,2, АЧТВ – 27. Общий анализ мочи – в пределах референсных значений.

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга 1-й степени в форме легких когнитивных расстройств, рассеянной микроочаговой симптоматики; артериальная гипертензия 2-й степени; атеросклероз.

В дополнение к базовой терапии (лозартан и аторвастатин) пациенту был назначен Трентал® в дозировке 100 мг на 250,0 мл физраствора внутривенно, капельно, медленно (в течение 60 мин) в сочетании с приемом таблетированной формы 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней, затем пациент продолжил пероральный прием Трентала® в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 мес.

На повторном приеме через 2 мес. от начала терапии препаратом Трентал® пациент отметил, что ему стало легче концентрировать внимание на работе, улучшилась способность к запоминанию новой информации, т. е. ему «стало легче работать», и с этим фактом пациент связал уменьшение степени тревоги и улучшение длительности и качества сна. Проведение повторного тестирования по шкалам показало: MMSE – 28 баллов, госпитальная шкала депрессии и тревоги – 7 баллов, что свидетельствует о положительной динамике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность когнитивных расстройств была показана в процессе многочисленных мультицентровых исследований, проводимых на больших когортах пациентов. В частности, было продемонстрировано, что 5–10% пожилых людей страдают деменцией, а 10–15% лиц старше 65 лет имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения. Причиной развития нарушений познавательной деятельности могут быть различные болезни, такие как инфекционные заболевания, травмы и опухоли головного мозга, психические расстройства и т. д., а также прием различных лекарственных средств. Многообразие причин способствует появлению когнитивных нарушений в любом возрасте с различной степенью выраженности и характера течения. Наиболее частой причиной данного страдания являются нейродегенеративные и сосудистые заболевания. В приведенном клиническом случае у пациента на фоне артериальной гипертензии и начальных проявлений атеросклероза, имеющих определенную общность патогенеза (воспаление как универсальную реакцию организма), появились когнитивные нарушения, влияющие на качество жизни пациента. Базовая терапия, направленная на коррекцию данных заболеваний, оказалась недостаточной. Выбор препарата Трентал® и включение его в схему терапии были обусловлены показаниями

к его применению: нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, такие как снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти) и его фармакологическими свойствами, а именно такими, как уменьшение вязкости крови, улучшение реологических свойств крови за счет улучшения нарушенной деформируемости эритроцитов, уменьшение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение концентрации фибриногена, снижение активности лейкоцитов и уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, Трентал® обладает рядом менее известных, но крайне важных в терапии ХИМ и других заболеваний свойств: противовоспалительной активностью и антиоксидантными свойствами.

Один из первых систематических обзоров, основанный на анализе 10 контролируемых клинических исследований, был посвящен оценке безопасности и эффективности применения пентоксифиллина при ХИМ и показал высокую эффективность применения препарата, что выразилось в снижении скорости прогрессирования когнитивных нарушений и уменьшении риска развития ишемии головного мозга [66]. Другой систематический обзор, основанный на изучении уже 20 рандомизированных клинических исследований, подтвердил эффективность применения пентоксифиллина при цереброваскулярной патологии, в частности при сосудистой деменции [67]. Было показано, что пентоксифиллин оказывает положительное влияние на ряд факторов, способствующих развитию ишемии головного мозга, улучшая капиллярную перфузию, увеличивая содержание циклической 3', 5'-АМФ в эритроцитах и тромбоцитах, ингибируя активность фосфодиэстеразы 4-го типа, что способствовало снижению агрегации тромбоцитов и, как следствие, нормализовало церебральную перфузию. В 2010 г. был опубликован обзор литературы по применению пентоксифиллина (Трентал®) при заболеваниях нервной системы [68].

Экспериментальные исследования, проведенные в течение последних 10 лет на животных, подтвердили наличие защитного действия пентоксифиллина в отношении когнитивных функций и памяти в условиях ишемии головного мозга [69–71]. В частности, К.Н. Alzoubi et al. исследовали антиоксидантные свойства пентоксифиллина и его эффективность в отношении профилактики когнитивных нарушений: пространственное обучение и память при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) с использованием модели ПТСР на крысах [70]. Изучались изменения в биомаркерах окислительного стресса, нейротрофическом факторе мозга (BDNF) и эпигенетике (гистонах) в гиппокампе. Введение животным пентоксифиллина предотвращало развитие ухудшения памяти, вызываемое длительным стрессом, а также нормализовало активность каталазы, глутатионпероксидазы, BDNF, уменьшало изменения в гиппокампе [71]. Нейропротекторное действие пентоксифиллина, связанное с положительным влиянием на митохондриально-индуцированный окислительный стресс, было показано на диабетической модели крыс. У животных, получавших пентоксифиллин, наблюдалось снижение уровня экспрессии белков двух ферментов антиоксидантной

защиты – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы – в тканях гиппокампа, уменьшалась выраженность перекисного окисления липидов, увеличивалось соотношение восстановленного/окисленного глутатиона, что выражалось в улучшении функций обучения и краткосрочной/долгосрочной памяти по сравнению с группой, не получавшей препарат [72, 73]. Также в животных моделях при изучении расстройств аутистического спектра были получены обнадеживающие результаты у группы субъектов, получавших пентоксифиллин: отмечалось заметное снижение уровня TNF- α , а также значительное повышение концентрации аденозинтрифосфата и фактора роста нервов в мозговой ткани [74]. Интересным представляется экспериментальное исследование китайских ученых по применению пентоксифиллина у мышей с двусторонним стенозом общих сонных артерий. Было выявлено, что пентоксифиллин значительно снижал экспрессию воспалительного цитокина TNF- α , способствовал фагоцитозу микроглией остатков миелина, уменьшал повреждения белого вещества в мозолистом теле и внутренней капсуле, способствовал сохранению миелиновой оболочки, улучшал когнитивные функции в тестах на распознавание новых объектов [75]. Другое исследование, изучавшее влияние пентоксифиллина на течение сосудистой деменции, показало, что лечение пентоксифиллином может замедлить прогрессирование деменции у пациентов, которые соответствуют критериям «мультиинфарктной деменции» по DSM-III, а также имеют клинические и нейрорадиологические признаки цереброваскулярного заболевания [76].

Перспективным направлением, вероятно, является возможность применения пентоксифиллина у пациентов с нарушениями настроения. Известно, что патофизиология расстройств настроения тесно связана с процессами окислительного стресса, дисфункцией иммунной системы, нарушением мозгового кровотока и снижением нейротрофических факторов. С другой стороны, пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы с мощным противовоспалительным и антиоксидантным действием, с дополнительными плейотропными эффектами, которые приводят к улучшению церебрального кровотока и повышению уровня BDNF [77–80]. Опубликованный в начале 2025 г. систематический обзор включил 21 рандомизированное контролируемое исследование. В обзор вошли исследования пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством, когнитивными нарушениями при сосудистой деменции. Была подтверждена эффективность пентоксифиллина в снижении воспалительных маркеров, симптомов депрессии, когнитивных нарушений и астении. Авторы сделали вывод о том, что включение пентоксифиллина в комплексную терапию может быть полезно при умеренном и тяжелом депрессивном расстройстве (в качестве дополнительной терапии с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) и когнитивных нарушениях при сосудистой деменции (в качестве монотерапии) [80].

Противовоспалительное действие пентоксифиллина было еще раз подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании на добровольцах в условиях акклиматизации [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, негативное воздействие повышенного АД на головной мозг дебютирует с механизмов нарушения нейроваскулярного взаимодействия, которое, в свою очередь, запускает каскад патологических реакций. В результате развиваются очаговые неврологические симптомы и когнитивные нарушения различной модальности и степени выраженности, обусловленные гибелью нейронов и белого вещества. Профилактика развития и прогрессирования когнитивных расстройств требует

назначения адекватной антигипертензивной терапии. Дополнительное использование пентоксифиллина (Трентал®) позволяет корректировать происходящие при артериальной гипертензии негативные процессы на уровне нейроваскулярной единицы. Применение оригинального препарата Трентал® в клинической практике в течение многих лет показало его безопасность и хорошую переносимость у пациентов с артериальной гипертензией.



Поступила / Received 14.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2025

Принята в печать / Accepted 07.03.2025

Список литературы / References

- Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AY, Yanishevskiy SN. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(2):122–133. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133>.
- Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AY, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(2):122–133. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133>.
- Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141–1145. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90608-X).
- Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3119–3125. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288>.
- Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246–1254. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>.
- Alpérovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement*. 2014;10(Suppl. 5):S330–S337. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1777>.
- McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, Seshadri S. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017;89(24):2447–2454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004741>.
- Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2013;42(3):338–345. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs166>.
- Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e27976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027976>.
- Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44(5):631–636. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99>.
- Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(10):639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.
- Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96(1):17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>.
- Silverman A, Petersen NH. Physiology, Cerebral Autoregulation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985976/>.
- Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>.
- Wei HS, Kang H, Rasheed ID, Zhou S, Lou N, Gershteyn A et al. Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation. *Neuron*. 2016;91(4):851–862. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.016>.
- Devor A, Sakadžić S, Saisan PA, Yaseen MA, Roussakis E, Srinivasan VJ et al. "Overshoot" of O₂ is required to maintain baseline tissue oxygenation at locations distal to blood vessels. *J Neurosci*. 2011;31(38):13676–13681. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1968-11.2011>.
- Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*. 2019;99(1):21–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>.
- Hill-Eubanks DC, Gonzales AL, Sonkusare SK, Nelson MT. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow. *Physiology*. 2014;29(5):343–360. <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2014>.
- Santesteban MM, Ahn SJ, Lane D, Faraco G, Garcia-Bonilla L, Racchumi G et al. Endothelium-Macrophage Crosstalk Mediates Blood-Brain Barrier Dysfunction in Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(3):795–807. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15581>.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
- Sakagami K, Wu DM, Puro DG. Physiology of rat retinal pericytes: modulation of ion channel activity by serum-derived molecules. *J Physiol*. 1999;521(Pt 3):637–650. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00637.x>.
- Toth P, Tucek Z, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Tarantini S et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(11):1732–1742. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.143>.
- Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, Wojcik J, Peyratout G, Severin IC et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults. *Alzheimers Dement*. 2018;14(12):1640–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2857>.
- Qiu L, Ng G, Tan EK, Liao P, Kandiah N, Zeng L. Chronic cerebral hypoperfusion enhances Tau hyperphosphorylation and reduces autophagy in Alzheimer's disease mice. *Sci Rep*. 2016;6:23964. <https://doi.org/10.1038/srep23964>.
- Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):207–214. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00131-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00131-7).
- Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0498-z>.
- Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013;44(6 Suppl. 1):S93–S95. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.678698>.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
- Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636–1641. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283018333>.
- Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F et al. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(2):71–76. <https://doi.org/10.1097/00126097-200404000-00003>.
- van Boxtel MP, Henskens LH, Kroon AA, Hofman PA, Gronenschild EH, Jolles J, de Leeuw PW. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):5–13. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001934>.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. Available at: <https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20-%20DSM-5%20PDFDrive.com%20.pdf>.
- Вахнина НВ. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2014;(5):30–37. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/565/565>.

- Vakhnina NV. Cognitive disorders and therapy in patients with hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(5):30–37. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/565/565>.
34. Захаров ВВ, Слепцова КБ, Мартынова ОО. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *PMJ*. 2021;(5):45–49. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_mozga_vzglyad_iz_HHlveka.
Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMI*. 2021;(5):45–49. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_ishemiya_mozga_vzglyad_iz_HHlveka.
 35. Говорушина АА, Минакова МС, Калмыкова АД, Турушева АВ, Богданова ТА. Гиперинтенсивность белого вещества по данным нейровизуализации, когнитивные расстройства и нарушение эмоционального статуса: есть ли связь? *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;(2):121–126. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2023-121-126>.
Govorushina AA, Minakova MS, Kalmykova AD, Turusheva AV, Bogdanova TA. White Matter Hyperintensities According to Neuroimaging Analysis, Cognitive Impairment and Emotional Disorders: Is There a Link? *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;(2):121–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2023-121-126>.
 36. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/shsmnl>.
Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in cerebrovascular insufficiency. Message 2: Cognitive impairment. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2001;6(3):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/shsmnl>.
 37. Sachdev P, Kalara R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
 38. Захаров ВВ. Введение в поведенческую неврологию. *Поведенческая неврология*. 2021;(1):8–16. https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_1_8-16.
Zakharov VV. Introduction to behavioral neurology. *Behavioral Neurology*. 2021;(1):8–16. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_1_8-16.
 39. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:197–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>.
 40. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):113–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
 41. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1(7):426–436. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00190-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00190-4).
 42. Fladd D. Subcortical vascular dementia. *Geriatr Nurs*. 2005;26(2):117–121. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2005.01.001>.
 43. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(Suppl. 2):58–60. <https://doi.org/10.1159/000049152>.
 44. Menon U, Kelley RE. Subcortical ischemic cerebrovascular dementia. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:21–33. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00402-4](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00402-4).
 45. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ibfjdx>.
Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ibfjdx>.
 46. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Нервные болезни*. 2013;(3):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rhtulz>.
Zakharov VV, Vahnina NV. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Nervous Diseases*. 2013;(3):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rhtulz>.
 47. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/hrxphz>.
Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13–17. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/hrxphz>.
 48. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD, Brodaty H. The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study. *Eur J Neurol*. 2019;26(9):1161–1167. <https://doi.org/10.1111/ene.13960>.
 49. Xie C, Zhong D, Zhang Y, Liu X, Zhang L, Luo X et al. Prevalence and risk factors of cognitive impairment in Chinese patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;14:1271437. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1271437>.
 50. Сидорович ЭК, Павловская ТС, Ливенцева ММ. Возможности ранней диагностики когнитивных и двигательных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечебное дело*. 2020;(4):21–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/btwljj>.
Sidorovich EK, Pavlovskaya TS, Liventseva MM. The abilities for early diagnosis of cognitive and motor impairments in chronic cerebral circulation insufficiency in patients with arterial hypertension. *Lechebnoe Delo*. 2020;(4):21–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/btwljj>.
 51. Дамулин ИВ. Когнитивные и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. *Врач*. 2005;(11):3–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mbcapj>.
Damulin IV. Cognitive and motor disorders in cerebrovascular insufficiency and vascular dementia. *Vrach*. 2005;(11):3–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mbcapj>.
 52. Брыжахина ВГ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/onlhxh>.
Bryzhakhina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Gait and equilibrium disorders in dyscirculatory encephalopathy. Communication 1. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2004;9(2):11–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/onlhxh>.
 53. Дамулин ИВ, Брыжахина ВГ, Шашкова ЕВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/onlmgx>.
Damulin IV, Bryzhakhina VG, Shashkova EV, Yakhno NN. Disturbances in walking and balance in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Clinical, morphological and MRI comparisons. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2004;9(4):13–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/onlmgx>.
 54. Яхно НН, Захаров ВВ. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMJ*. 2002;(12):539. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnyye_i_emotionalno-afektivnyye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
Yakhno NN, Zakharov VV. Cognitive and emotional-affective disorders in cerebrovascular insufficiency. *RMI*. 2002;(12):539. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnyye_i_emotionalno-afektivnyye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
 55. Боголепова АН, Смирнова МЮ, Семушкина ЕГ, Гусев ЕИ. Депрессия и цереброваскулярная патология. *Доктор.Ру*. 2010;(4):7–11. <https://www.elibrary.ru/mtzbit>.
Bogolepova AN, Smirnova MYu, Semushkina EG, Gusev EI. Depression and cerebrovascular pathology. *Doctor.Ru*. 2010;(4):7–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mtzbit>.
 56. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ, Шпорт СВ, Шамалов НА, Левин ОС и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. ; 2024. 330 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5.
 57. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011;65(12):1295–1305. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02810.x>.
 58. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780–786. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.3.780>.
 59. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alpérovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 1999;53(9):1948–1952. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1948>.
 60. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53>.
 61. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2019;14(5):805–816. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249228>.
 62. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782–792. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3).
 63. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–335. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2685259/>.
 64. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367–377. <https://doi.org/10.2147/cia.s6666>.
 65. Bär KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke*. 2007;38(12):3186–3192. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492033>.

66. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging*. 1995;7(6):480–503. <https://doi.org/10.2165/00002512-199507060-00007>.
67. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(1):46–54. <https://doi.org/10.1097/00002093-200301000-00006>.
68. Сергеев АВ. Доказательные основы эффективного применения пентоксифиллина (Трентала®) в неврологической практике. *Эффективная фармако-терапия*. 2010;(19):32–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/shronz>. Sergeev AV. Evidence-based basis for the effective use of pentoxifylline (Trental®) in neurological practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;(19):32–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/shronz>.
69. Movassaghi S, Nadia Sharifi Z, Soleimani M, Joghataii MT, Hashemi M, Shafaroodi H, Mehdizadeh M. Effect of Pentoxifylline on Ischemia-induced Brain Damage and Spatial Memory Impairment in Rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(5):1083–1090. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3586929/>.
70. Alzoubi KH, Khabour OF, Ahmed M. Pentoxifylline prevents post-traumatic stress disorder induced memory impairment. *Brain Res Bull*. 2018;139:263–268. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.03.009>.
71. Wang Y, Zhang T, Zhao H, Qi C, Ji X, Yan H et al. Pentoxifylline Enhances Antioxidative Capability and Promotes Mitochondrial Biogenesis in D-Galactose-Induced Aging Mice by Increasing Nrf2 and PGC-1 α through the cAMP-CREB Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6695613. <https://doi.org/10.1155/2021/6695613>.
72. Muhsen M, Alzoubi KH, Khabour OF, Mhaidat N, Rababa'h A, Ali S et al. Pentoxifylline protects memory performance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Res*. 2025;1847:149319. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149319>.
73. Elseweidy MM, Mahrous M, Ali SI, Shaheen MA, Younis NN. Pentoxifylline as Add-On Treatment to Donepezil in Copper Sulphate-Induced Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Rats. *Neurotox Res*. 2023;41(6):546–558. <https://doi.org/10.1007/s12640-023-00672-1>.
74. Erdoğan MA, Tunç KC, Daştan Aİ, Tomruk C, Uyanıkgil Y, Erbaş O. Therapeutic effects of pentoxifylline in propionic acid-induced autism symptoms in rat models: A behavioral, biochemical, and histopathological study. *Int J Dev Neurosci*. 2024;84(8):991–1005. <https://doi.org/10.1002/jdn.10394>.
75. Zheng L, Jia J, Chen Y, Liu R, Cao R, Duan M et al. Pentoxifylline alleviates ischemic white matter injury through up-regulating Mertk-mediated myelin clearance. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02480-4>.
76. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, Thaler HT, Hardiman ST, Blass JP. Pentoxifylline in Cerebrovascular Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(3):237–244. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02075.x>.
77. Siegel AN, Rodrigues N, Nasri F, Wilkialis L, Lipsitz O, Lee Y et al. Novel therapeutic targets in mood disorders: Pentoxifylline (PTX) as a candidate treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;104:110032. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110032>.
78. Nassar A, Azab AN. Effects of Dexamethasone and Pentoxifylline on Mania-like and Depression-like Behaviors in Rats. *Pharmaceuticals*. 2022;15(9):1063. <https://doi.org/10.3390/ph15091063>.
79. Mohammad TAM, Mohammad TAM, Shawis TN. Efficacy of pentoxifylline for the treatment of bipolar I/II patients with treatment-resistant depression: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Brain Res Bull*. 2024;216:111047. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111047>.
80. Ramzi A, Maya S, Balousha N, Amin M, Powell RC, Shih MR. Effects of the anti-inflammatory pentoxifylline on psychiatric and neuropsychiatric conditions: exploring various off-label utilities with meta-analyses. *Inflammopharmacology*. 2025;33(1):105–119. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01616-7>.
81. Steele AR, Howe CA, Gibbons TD, Foster K, Williams AM, Caldwell HG et al. Hemorrhheological, cardiorespiratory, and cerebrovascular effects of pentoxifylline following acclimatization to 3,800 m. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;326(3):H705–H714. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00783.2023>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ф.А. Хабиров, Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина, Д.Х. Хайбуллина
 Написание текста – Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина, Д.Х. Хайбуллина
 Сбор и обработка материала – Э.Ф. Рахматуллина, Д.Х. Хайбуллина
 Обзор литературы – Э.Ф. Рахматуллина, Ф.А. Хабиров
 Анализ материала – Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина
 Редактирование – Д.Х. Хайбуллина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ф.А. Хабиров, Э.Ф. Рахматуллина, О.С. Кочергина, Д.Х. Хайбуллина

Contribution of authors:

Concept of the article – Farit A. Khabirov, Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina, Dina Kh. Khaibullina
 Text development – Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina, Dina Kh. Khaibullina
 Collection and processing of material – Elza F. Rakhmatullina, Dina Kh. Khaibullina
 Literature review – Elza F. Rakhmatullina, Farit A. Khabirov
 Material analysis – Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina
 Editing – Dina Kh. Khaibullina
 Approval of the final version of the article – Farit A. Khabirov, Elza F. Rakhmatullina, Olga S. Kochergina, Dina Kh. Khaibullina

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Хабиров Фарит Ахатович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; farit.habirov@tatar.ru
Рахматуллина Эльза Фагимовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; elsa2109@mail.ru
Кочергина Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; yukon0702@yandex.ru
Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Farit A. Khabirov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; farit.habirov@tatar.ru
Elza F. Rakhmatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; elsa2109@mail.ru
Olga S. Kochergina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; yukon0702@yandex.ru
Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru