

# Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии

М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов,  
З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Гнедовская Е.В., М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Церебральная микроангиопатия (ЦМА), одна из ведущих причин когнитивных нарушений, ишемических и геморрагических инсультов, диагностируется по разработанным международным сообществом МРТ-признакам (STRIVE, 2013). Развитие ЦМА тесно связано с дисфункцией эндотелия. Особую актуальность имеет изучение факторов, которые продуцируются эндотелием и участвуют в установленных для ЦМА механизмах.

**Цель:** уточнить связь тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) с МРТ-признаками ЦМА.

**Материалы и методы.** Обследован 71 больной (23 мужчины и 48 женщин, средний возраст  $60,5 \pm 6,9$  лет) с ЦМА, диагностированной по критериям STRIVE (2013). Артериальная гипертензия I степени выявлена у 12 пациентов, II степени – у 7, III степени – у 37 больных. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) по шкале Fazekas соответствовала стадии 1 у 17 пациентов, стадии 2 – у 24, стадии 3 – у 30. Группу контроля составил 21 здоровый доброволец без МРТ-признаков сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Всем обследуемым выполнена МРТ головного мозга (3 Тл) с оценкой признаков ЦМА: ГИБВ, лакун, микрокровоизлияний, расширенных периваскулярных пространств. Определяли уровень t-PA и PAI-1 в сыворотке крови. Для статистической оценки результатов использовали дисперсионный анализ ANOVA ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Повышение уровня t-PA было связано с большей выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas ( $p = 0,000$ ) и объему ГИБВ ( $R = 0,289$ ,  $p = 0,034$ ), а также с размером подкорковых ( $p = 0,002$ ) и семиовальных ( $p = 0,008$ ) периваскулярных пространств. На данную зависимость не влияло наличие артериальной гипертензии и ее особенностей. Уровень PAI-1 не коррелировал с уровнем t-PA и характеристиками ЦМА.

**Заключение.** Выявленное влияние уровня t-PA на выраженность ГИБВ и периваскулярных пространств, связанных с механизмами высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера, подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в развитии ЦМА и участие t-PA в механизмах повреждения вещества мозга.

**Ключевые слова:** церебральная микроангиопатия, гиперинтенсивность белого вещества, периваскулярные пространства, эндотелиальная дисфункция, тканевой активатор плазминогена, гематоэнцефалический барьер.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Гаджиева З.Ш.

**Для цитирования:** Забитова М.Р., Шабалина А.А., Добрынина Л.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Гнедовская Е.В., Кротенкова М.В. Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 30–36.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.4

## Tissue-type plasminogen activator and MRI features of cerebral small vessel disease

Maryam R. Zabitova, Alla A. Shabalina, Larisa A. Dobrynina, Marina V. Kostyрева,  
Bulat M. Akhmetzyanov, Zukhra S. Gadzhieva, Elena I. Kremneva, Elena V. Gnedovskaya, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Cerebral small vessel disease (SVD) is a one of the leading causes of cognitive decline, and of ischemic and hemorrhagic stroke. It is diagnosed with the MRI criteria elaborated by international society (STRIVE, 2013). The development of SVD is closely related with endothelial dysfunction. Of special importance are studies of factors produced by endothelium and participating in the pathogenesis of SVD.

**Objective:** to clarify the relationships of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) with MRI signs of SVD.

**Materials and methods.** Seventy-one patients (23 males and 48 females, mean age  $60.5 \pm 6.9$ ) with SVD diagnosed according to the STRIVE criteria were examined. Arterial hypertension of grade I was revealed in 12 patients, grade II in 7, and grade III in 37 patients. White matter hyperintensities (WMH), according to Fazekas (F) scale, were graded stage F1 in 17 patients, F2 in 23, and F3 in 30 patients. Control group comprised 21 age- and sex-matched individuals with normal brain MRI. Brain MRI (3 Tl) was performed in all patients, with the assessment of the following SVD features: WMH, lacunes, microbleeds, and enlarged perivascular spaces. Blood levels of t-PA and PAI-1 were measured by enzyme immunoassay. An ANOVA variance analysis was used ( $p < 0.05$ ).

**Results.** High t-PA level was associated with more severe WMHs assessed with Fazekas stages ( $p = 0.000$ ) and with larger volume of WMH ( $p = 0.019$ ), as well as with the size of subcortical and semioval perivascular spaces ( $p = 0.001$ ). This dependence was not related with the presence arterial hypertension or its characteristics ( $p > 0.05$ ). PAI-1 levels were not associated ( $p > 0.05$ ) with t-PA levels or MRI features of SVD.

**Conclusion.** The determined effect of t-PA level on the severity of WMH and perivascular spaces, the SVD features associated with increased blood-brain permeability, confirms the role of endothelial dysfunction in the development of SVD and the involvement of t-PA in the mechanisms of brain injury.

**Keywords:** cerebral small vessel disease, white matter hyperintensities, tissue-type perivascular spaces, endothelial dysfunction, tissue-type plasminogen activator (t-PA), blood-brain barrier.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Gadzhieva Z.Sh.

**For citation:** Zabitova M.R., Shabalina A.A., Dobrynina L.A., Kostyreva M.V., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Elena V. Gnedovskaya, Krotenkova M.V. [Tissue-type plasminogen activator and MRI features of cerebral small vessel disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 30–36. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.4

## Введение

Церебральная микроангиопатия<sup>1</sup> (ЦМА) занимает одно из лидирующих мест в развитии когнитивных нарушений, ишемических и геморрагических инсультов [1]. ЦМА диагностируется по нейровизуализационным признакам поражения мозга. В 2013 г. были приняты международные МРТ-стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации STRIVE (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging), которые включают гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, лакуны (кисты после перенесенного лакунарного инфаркта), микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства, церебральную атрофию и др. [2]. Последними исследованиями установлена связь общего (суммарного) балла МРТ-признаков ЦМА с когнитивными нарушениями, риском развития повторного инсульта и смертности после перенесенного инсульта [3–5]. Несмотря на то, что артериальная гипертензия (АГ) признана основным фактором риска развития ЦМА, для значительного числа случаев причинно-следственная связь между ними не поддерживается, что подтверждают и результаты аутопсий [6, 7].

Патогенез заболевания до конца не ясен. Признано, что эндотелиальное повреждение является облигатным условием для его развития [8, 9]. Подтверждена роль эндотелиальной дисфункции в нарушении коагуляции и фибринолиза с развитием лакунарных инфарктов при ЦМА [10], в то время как результаты исследований данного механизма при ГИБВ – другом ведущем проявлении ЦМА – противоречивы [11, 12]. В последние годы широко обсуждается значение в развитии ЦМА и ГИБВ другого связанного с эндотелиальной дисфункцией механизма – высокой проницаемости сосудистой стенки и в целом состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [13]. В связи с этим особую значимость в изучении ЦМА приобретает исследование показателей активации эндотелия, потенциально влияющих одновременно на коагуляцию/фибринолиз и проницаемость. Синтезируемый эндотелиальными клетками тканевой активатор плазминогена (t-PA) хорошо известен своим участием в фибринолизе [14]; с другой стороны, в последние годы установлена его ведущая роль в модуляции проницаемости ГЭБ [15, 16]. Можно предполагать, что связанное с активацией эндотелия повышение продукции t-PA [17] может привести к запуску/поддержанию механизмов развития ЦМА. Свидетельства участия t-PA в развитии ЦМА получены в проспективном исследовании голландских исследователей: у больных с лакунарным инсультом выявлена связь активности t-PA с ГИБВ и ее прогрессированием [18, 19]. Нуждается в уточнении роль t-PA в формировании других МРТ-признаков ЦМА.

<sup>1</sup> В англоязычной литературе – *cerebral microangiopathy* или *small vessel disease*; в России термин ЦМА/болезнь мелких сосудов стал использоваться в последние годы и входит в широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии.

**Цель исследования:** уточнить связь t-PA и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) с МРТ-признаками ЦМА.

## Материалы и методы

Обследовали больных в возрасте 46–70 лет, обратившихся с когнитивными и иными церебральными жалобами в ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г., у которых МРТ-изменения соответствовали ЦМА по критериям STRIVE [2]. Оценивались острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, атрофия головного мозга. Пациенты с малыми субкортикальными инфарктами включались в исследование не раньше, чем через 3 мес после острого нарушения мозгового кровообращения. Все больные подписали информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

Критериями исключения являлись:

- выраженная деменция;
- когнитивные нарушения вследствие вероятной болезни Альцгеймера по критериям Национального института старения США [20];
- ЦМА вследствие васкулитов и васкулопатий;
- наличие иной причины инсульта и сопутствующей патологии вещества головного мозга, кроме ЦМА;
- атеросклеротический стеноз >50% экстра- или интракраниальных артерий;
- корковые инфаркты, подкорковые инфаркты >1,5 см в диаметре;
- тяжелая соматическая патология – кардиальная (фракция выброса <50%), эндокринная (сахарный диабет 1-го или 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями, некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы), почечная (хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин) и др.;
- противопоказания для МРТ-исследования.

Группу контроля составили добровольцы с отсутствием клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу.

В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование был включен 71 больной (23 мужчины и 48 женщин, средний возраст 60,51±6,76 года) и 21 доброволец (6 мужчин и 15 женщин, средний возраст 57,33±5,19 года).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Всем больным проводились общее и неврологическое обследования, МРТ головного мозга в режимах, удовлетворяющих STRIVE, лабораторное исследование уровней t-PA и PAI-1.

Обследование включало оценку общеклинических проявлений, возраста, пола, сосудистых факторов риска (АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение и курение). АГ диагностировалась при повышении АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. по результатам его двукратного измерения в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 мин в ходе двух визитов и/или по факту приему гипотензивных препаратов. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ I степени соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., II степени – 160–179/100–109 мм рт. ст., III степени – более 180/110 мм рт. ст. Отдельно оценивались особенности течения АГ: возраст дебюта, длительность, наличие гипертонических кризов и их частота, приверженность лечению, схема гипотензивной терапии. Гипертонический криз определялся как состояние, характеризующееся внезапным повышением АД, сопровождающимся клиническими симптомами и требующее немедленного снижения АД (ВОЗ, 1999). Гипертонические кризы считались единичными при количестве 1 и менее в год, редкими – 1–2 в год, частыми – 3 и более в год. Приверженность лечению гипотензивными препаратами определялась как: отсутствие лечения АГ; эпизодический прием препаратов (разовые приемы при повышении АД); прием препаратов короткими курсами (суммарная длительность приема – 3–4 мес в год); постоянный прием препаратов (суммарная длительность приема – не менее 8–10 мес в год). Анализ схемы терапии включал оценку количества принимаемых гипотензивных препаратов из разных групп. Сахарный диабет оценивали качественно по его наличию/отсутствию. Гиперхолестеринемия определяли как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина ( $>6,2$  ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировали на основании результатов измерения индекса массы тела.

Образцы крови получали при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, в пробирки вакутейнеры с активатором свертывания. Сыворотку отделяли от клеток крови путем центрифугирования в течение 10 мин при 1500 g при комнатной температуре. Полученную надосадочную жидкость переносили в отдельные маркированные микроцентрифужные пробирки и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Перед проведением исследования образцы были разморожены при комнатной температуре. Использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвичного» типа, реагенты и соответствующие калибраторы «eBioscience» (Австрия), микропланшетный ридер «Victor» («PerkinElmer», США). Выполнение иммуноферментного анализа контролировали в дублях с использованием лиофилизованных контрольных сывороток с низким и высоким содержанием исследуемых показателей.

MPT головного мозга проводили на томографе «Magnetom Verio» («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл. Для обеспечения стандартов исследования STRIVE в протокол сканирования вошли следующие режимы:

- 1) T2-спиновое эхо в аксиальной проекции (время повторения TR – 4000 мс, время эхо TE – 118 мс, толщина среза – 5 мм, межсрезовый интервал – 1,5 мм, время исследования – 2 мин 2 с);
- 2) 3D FLAIR с изотропным вокселом ( $1 \times 1 \times 1$  мм) в сагитальной проекции с последующей реконструкцией изобра-

жений во всех трех плоскостях (TR – 6000 мс, TE – 395 мс, время исследования – 7 мин 12 с);

- 3) 3D T1-mprg в сагитальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR – 1900 мс, TE – 2,5 мс; толщина среза – 1 мм; межсрезовый интервал – 1 мм, время исследования – 4 мин 16 с);

- 4) ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения) в аксиальной плоскости, TR – 4000 мс, TE – 100 мс, толщина среза – 4 мм, межсрезовый интервал – 1,2 мм, время исследования – 1 мин 20 с;

- 5) SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости для оценки наличия и распространенности микрокровоизлияний с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм, а также mIP-изображений (minimum intensity projection, проекции минимальных интенсивностей) с толщиной среза 9,6 мм. Параметры сканирования: TR – 28 мс, TE – 20 мс, поле обзора –  $179 \times 230$  мм, матрица –  $448 \times 297$  пикселей, время исследования – 8 мин 12 с.

Визуальный анализ MPT-признаков ЦМА проводился двумя независимыми нейрорадиологами в соответствии с рекомендациями STRIVE. Лакуны оценивались в белом веществе полушарий и подкорковых структурах в соответствии с тремя категориями:  $<5$ , 5–10 и  $>10$ . ГИБВ анализировалась качественно по шкале Fazekas (стадии 0–3) и количественно – полуавтоматическим методом с использованием пакета SPM8 и LST [21] на базе MATLAB 2013a (8.1.0.604) и ИТК-SNAP. Микрокровоизлияния учитывали по категориям:  $<5$ , 5–10 и  $>10$  отдельно в подкорковых структурах и различных отделах мозга справа (передняя и задняя лобная доля, теменные доли, височные доли, затылочные доли), в сопоставлениях настоящего исследования использовались данные по височной доле, имеющей их наибольшую выраженность. Периваскулярные пространства оценивали по количеству ( $<5$ , 5–10 и  $>10$ ) и размеру (1–4 мм) раздельно в семиовальных центрах и подкорковых структурах. Количество расширенных периваскулярных пространств у большинства (98%) больных было более 10, в связи с чем в дальнейшем статистическом анализе использовали их деление только по размеру.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBMSPSS 23.0 и R 3.4.3. Основными показателями для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и его стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разницы. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнение по критерию Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки взаимосвязи объема ГИБВ и уровня t-PA и PAI-1, а также взаимосвязи показателей крови между собой использовали корреляционный анализ Пирсона.

## Результаты

Основные демографические данные и факторы риска у обследованных пациентов с ЦМА и лиц группы контроля представлены в табл. 1. Как в группе с ЦМА, так

и в группе контроля отмечалось преобладание женщин. У большинства больных выявлялась АГ, чаще III степени. Больные с ЦМА статистически значимо отличались от группы контроля по наличию и тяжести АГ, характеристикам течения АГ, а также по наличию СД. Указания

Таблица 1. Основные демографические показатели и факторы риска у больных с ЦМА и в группе контроля

Table 1. Main demographic parameters and risk factors in patients with cerebral small vessel disease and in the control group

Показатель / Index	ЦМА / Cerebral small vessel disease		Контроль / Control		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
Возраст / Age, years ( <i>M</i> ± <i>SD</i> )	60,51±6,76		57,33±5,19		0,792
Пол / Sex:					0,74
мужской / men	48	67,6	15	71,4	
женский / women	23	32,4	6	28,6	
АГ / Arterial hypertension (AH):					<b>0,0002</b>
есть / yes	59	83,1	9	42,86	
нет / no	12	16,9	12	57,14	
Степень АГ / Degree of AH:					
I	7	11,86	5	55,55	<b>0,002</b>
II	15	25,42	3	33,33	
III	37	62,71	1	11,11	
Дебют АГ / Onset of AH:					<b>0,002</b>
в молодом возрасте / young age	6	10,17	0		
в 30–40 лет / 30–40 years	13	22,03	1	11,11	
после 40 лет / after 40 years	40	67,8	8	88,89	
Длительность АГ, годы / Duration of AH, years:					<b>0,005</b>
<3	6	10,17	3	33,3	
3–5	4	6,78	1	11,11	
5–10	6	10,17	2	22,22	
10–15	10	16,95	2	22,22	
15–25	25	42,37	1	11,11	
>25	8	13,56	0		
Особенности течения АГ / Course of AH:					<b>0,023</b>
кризовое / with crises	47	79,66	4	44,45	
без кризов / without crises	12	20,34	5	55,55	
Частота кризов / Frequency of crises:					0,079
нет кризов / no crises	12	20,34	5	55,56	
единичные (<1 раза в год) / single (<once a year)	18	30,51	3	33,33	
редкие (1–2 раза в год) / rare (1–2 times a year)	13	22,03	1	11,11	
частые (>3 раз в год) / frequent (>3 times a year)	16	27,12	0		
Приверженность лечению / Compliance:					<b>0,003</b>
не лечился / did not receive treatment	6	20,34	4	44,45	
регулярный прием препаратов / regular treatment	35	59,32	5	55,55	
эпизодический прием при повышении АД / episodic treatment in AH increase	15	18,64	0		
прием препаратов короткими курсами / short-course treatment	3	1,69	0		
Схема терапии / Therapy scheme:					<b>0,003</b>
не принимает препараты / does not take medications	6	10,17	4	44,44	
принимает 1 препарат / takes 1 medication	15	25,42	0		
принимает 2 препарата / takes 2 medications	25	42,37	3	33,33	
принимает 3 препарата / takes 3 medications	9	15,25	2	22,23	
принимает более 3 препаратов / takes more than 3 medications	4	6,78	0		
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes type 2:					<b>0,02</b>
нет / no	56	78,87	21	100	
есть / yes	15	21,13	0		
Курение / Smoking:					0,12
нет / no	52	73,24	12	57,14	
да / yes	19	26,76	9	42,86	
Индекс массы тела / Body weight index	34,02	19,3	26,95	4,05	0,165

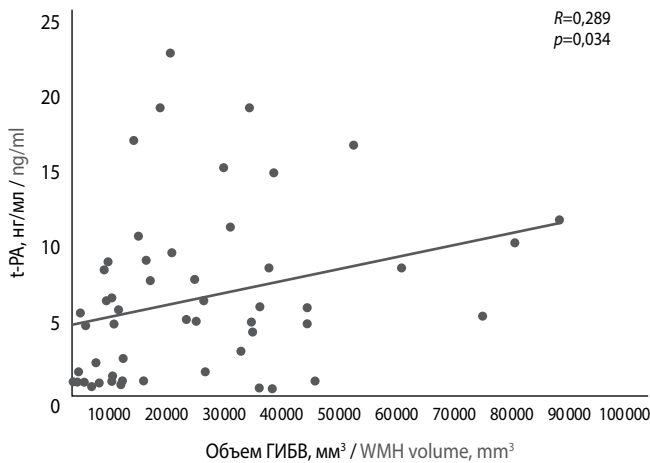
на курение, а также индекс массы тела не отличались у лиц обеих групп.

Сопоставление у больных с ЦМА уровней t-PA и PAI с степенью АГ и особенностями ее течения (наличием и частотой гипертонических кризов, возрастом дебюта и длительностью АГ, приверженностью гипотензивной терапии, количеством принимаемых препаратов) закономерностей не выявило.

Среди оцениваемых МРТ-признаков ЦМА зависимость от уровня t-PA была установлена для выраженности ГИБВ и размера периваскулярных пространств (табл. 2). Отмечена тенденция к повышению t-PA в группе больных с количеством лакун >10 в белом веществе полушарий головного мозга ( $p=0,051$ ), не выявляемая для подкоркового расположения лакун ( $p=0,069$ ). Установлено нарастание уровня t-PA с увеличением размера периваскулярных пространств как в семиовальных центрах, так и в подкорковых струк-

**Таблица 2. Сопоставительный анализ уровней t-PA и PAI-1 с МРТ-признаками ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA,  $M \pm SD$ )**  
Table 2. Comparative analysis of the levels of t-PA and PAI-1 with MRI signs of small vessel disease (ANOVA,  $M \pm SD$ )

МРТ-признаки ЦМА / MRI signs of small vessel disease	n	t-PA, нг/мл / ng/ml	p	PAI-1, нг/мл / ng/ml	p
Выраженность ГИБВ / Severity of WMH:			0,000		0,150
стадия 1 Fazekas / Fazekas grade 1	17	3,48±3,64		28,37±8,34	
стадия 2 Fazekas / Fazekas grade 2	24	5,59±4,62		22,7±10,1	
стадия 3 Fazekas / Fazekas grade 3	30	9,98±5,82		27,81±12,36	
Лакуны / Lacunes:					
подкорковые структуры / subcortical structures:			0,069		0,442
нет / no	45	5,61±5,35		25,54±11,03	
<5	10	7,69±4,69		27,27±7,35	
5–10	6	11,3±4,26		30,38±12,56	
>10	10	7,92±5,06		31,28±11,78	
белое вещество головного мозга / cerebral white matter			0,051		0,175
нет / no	39	5,2±5,16		25,19±10,28	
<5	12	7,95±5,52		28,49±11,82	
5–10	7	6,98±4,88		22,82±5,93	
>10	13	9,71±4,69		32,21±11,7	
Микрокровоизлияния / Microbleeds:					
подкорковые структуры / subcortical structures:			0,071		0,917
нет / no	48	5,79±5,02		26,3±10,45	
<5	10	9,16±8,03		23,83±12,1	
5–10	5	9,04±2,65		27,56±9,74	
>10	8	10,28±5,48		25,98±13,68	
белое вещество височной доли / temporal white matter:			0,160		0,600
нет / no	53	6,16±5,54		26,01±10,26	
<5	9	10,01±5,09		23,42±14,52	
5–10	2	7,42±9,73		25,8±13,29	
>10	7	9,51±4,9		30,97±12	
Периваскулярные пространства / Perivascular spaces:					
подкорковые структуры / subcortical structures:			0,002		0,657
нет / no	0				
1 мм / 1 mm	14	3,48±3,97		26,81±9,1	
2 мм / 2 mm	39	6,65±5,16		26,55±10,07	
3 мм / 3 mm	12	9,24±5,36		26,98±14,61	
4 мм (единичные) / 4 mm (single)	6	12,73±6,86		20,68±12,07	
семиовальные центры / semioval centers:			0,008		0,791
нет / no	3	9,1±11,31		19,9±4,82	
1 мм / 1 mm	39	5,03±4,25		25,7±10,87	
2 мм / 2 mm	26	9,50±5,74		27,02±10,52	
3 мм / 3 mm	3	10,2±9,55		28,97±21,43	



**Рис. 1. Взаимосвязь уровня t-PA с объемом ГИБВ (корреляционный анализ Пирсона)**

**Fig. 1. The relationship between t-PA level and WMH volume (Pearson correlation analysis)**

турах. Статистически значимой ассоциации между количеством и расположением микрокровоизлияний и уровнем t-PA не выявлено. Уровень PAI-1 не был связан с t-PA и МРТ-признаками ЦМА.

Прямая связь уровня t-PA и выраженности ГИБВ была подтверждена и при сопоставлении с его общим объемом ГИБВ ( $R=0,289$ ,  $p=0,034$ ; рис. 1), тогда как для PAI-1 такой закономерности не выявлено.

## Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить зависимость от уровня t-PA таких показателей, как выраженность ГИБВ, оцениваемая по стадиям Fazekas и его объему, и размеров периваскулярных пространств. Выявленные закономерности для признаков ЦМА, ассоциированных с повышенной проницаемостью ГЭБ и эндотелиальной дисфункцией [22, 23], указывают на участие t-PA в данном механизме. В работе также не выявлено влияния PAI-1 на развитие инфарктов мозга, а t-PA – на развитие микрокровоизлияний. Полученные данные позволяют предполагать независимое от АГ значение t-PA в развитии ЦМА. Несмотря на то, что больные с ЦМА отличались от добровольцев по тяжести АГ и ее особенностям, определяющим воздействие на органы-мишени (в том числе головной мозг), доказательств влияния АГ на уровень t-PA не обнаружено. Ранее участие t-PA в формировании ГИБВ было установлено в проспективном исследовании голландских исследователей: у больных с лакунарным инсультом выявлена связь активности t-PA с ГИБВ и ее прогрессированием [18, 19]. Проведенное нами исследование показало самостоятельное, вне связи с лакунами, влияние t-PA на выраженность ГИБВ. Важным является и то, что впервые

установлено участие t-PA в формировании расширенных периваскулярных пространств. Включение расширенных периваскулярных пространств в качестве самостоятельно-го МРТ-признака в международные стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVEg) [2] является свидетельством признания их маркером высокой проницаемости ГЭБ и иммуноопосредованного поражения мозга [13].

Установленные закономерности позволяют по-иному оценить роль вырабатываемого эндотелиальными клетками t-PA в повреждении мелких сосудов. t-PA относится к семейству сериновых протеаз. Его хорошо известным свойством является превращение плазминогена в плазмин, расщепляющий фибриновые сгустки. Ингибитором t-PA в крови является PAI-1, а селективным ингибитором в ЦНС – нейросерпин. Лишь в последние годы интерес исследователей привлекли нефибринолитические свойства t-PA [24]. На моделях ГЭБ *in vitro* показано прямое t-PA-дозозависимое повышение проницаемости ГЭБ, а также влияние t-PA на морфологию эндотелиальных клеток и астроцитов, реализуемое через Rho-киназный путь [25]. Среди механизмов t-PA-опосредованного нарушения проницаемости ГЭБ обсуждается деградация белков экстрацеллюлярного матрикса как вследствие прямого воздействия плазмина, так и через активацию матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-3 [26]. Ранее при экспериментальном введении плазмина в мозг крыс установлено развитие классического морфологического феномена ЦМА – острого фибриноидного некроза – в стенке перфорирующих артерий и повышение эндотелиальной проницаемости [27]. В настоящее время активно изучается роль t-PA в повышении проницаемости ГЭБ при травматическом повреждении мозга [28] и ишемическом инсульте [29]. Кроме того, показано участие t-PA в нейроваскулярной сопряженности, микроглиальной активации/воспалении, нейрональной пластичности и многих других процессах [30].

Таким образом, выявленная связь уровня t-PA с выраженностью ГИБВ и периваскулярных пространств – характерных МРТ-признаков ЦМА, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, повышенной проницаемостью ГЭБ и иммуноопосредованным поражением мозга, подтверждает установленное ранее в эксперименте участие t-PA в данных патогенетических процессах и их значимость для клинических проявлений ЦМА. Дополнительное изучение показателей, патогенетически связанных с t-PA и развитием ЦМА, позволит более четко понять механизмы поражения мелких сосудов и мозга, что необходимо также с позиций поиска биохимических маркеров прогрессирующего течения ЦМА и разработки соответствующих терапевтических подходов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.**

## Список литературы/References

- Pantoni L., Gorelick Ph. *Cerebral small vessel disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. 360 p.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.

- Del Brutto V.J., Ortiz J.G., Del Brutto O.H. et al. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 325–331. DOI: 10.1002/gps.4747. PMID: 28548298.
- Song T.J., Kim J., Song D. et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke. *J Clin*

- Neurol.* 2017; 13: 187–195. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.2.187. PMID: 28406586.
5. Lau K.K., Li L., Schulz U., Simoni M. et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: Validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017; 88: 2260–2267. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004042. PMID: 28515266.
6. Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C., Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997; 28: 2222–2229. PMID: 9368569.
7. Dobrynina L.A., Zabitova M.R., Kalashnikova L.A. et al. [Hypertension and cerebral microangiopathy (cerebral small vessel disease): genetic and epigenetic aspects of their relationship]. *Acta Naturae* 2018; 10(2): 4–16. (In Russ.)
8. Rajani R.M., Quick S., Ruigrok S.R. et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats. *Sci Transl Med* 2018; 10: 1–12. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam9507. PMID: 29973407.
9. Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology* 2008; 71: 804–811. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319691.50117.54. PMID: 18685136.
10. Maksimova M.Yu. *Malye globulinnye lakunarnye infarkty golovnogo mozga pri arterialnoj gipertenzii i ateroskleroze*. Avtoref. dis. dokt. med. nauk [Small deep lacunar cerebral infarctions with arterial hypertension and atherosclerosis: author's abstract. dis. D.Sci. (Med)]. Moscow, 2002. 42 p. (In Russ.)
11. Tomimoto H., Akiguchi I., Ohtani R. et al. The coagulation-fibrinolysis system in patients with leukoaraiosis and Binswanger disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1620–1625. PMID: 11594920.
12. Markus H.S., Hunt B., Palmer K. et al. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2005; 36: 1410–1414. DOI: 10.1161/01.STR.0000169924.60783.d4. PMID: 15905468.
13. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
14. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
15. Niego B., Medcalf R.L. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 1283–1296. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.99. PMID: 24896566.
16. Freeman R., Niego B., Croucher D.R. et al. t-PA, but not desmoteplase, induces plasmin-dependent opening of a blood-brain barrier model under normoxic and ischaemic conditions. *Brain Res* 2014; 1565: 63–73. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.03.027. PMID: 24675027.
17. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285–1295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859. PMID: 17353456.
18. van Overbeek E.C., Staals J., Knottnerus I.L. et al. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients. *PLoS One* 2016; 11: e0150740. DOI: 10.1371/journal.pone.0150740. PMID: 26942412.
19. Knottnerus I.L., Govers-Riemslog J.W., Hamulyak K. et al. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke* 2010; 41: 1617–1622. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576223. PMID: 20595673.
20. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250.
21. Schmidt P., Wink L. LST: A lesion segmentation tool for SPM. Manual/Documentation for version 2.0.15 June 2017. URL: [https://www.applied-statistics.de/LST\\_documentation.pdf](https://www.applied-statistics.de/LST_documentation.pdf)
22. Li Y., Li M., Zhang X. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden. *J Neurol* 2017; 264: 1474–1481. DOI: 10.1007/s00415-017-8550-8. PMID: 28653212.
23. Brown R., Benveniste H., Black S.E. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 1462–1473. DOI: 10.1093/cvr/cvy113. PMID: 29726891.
24. Yepes M., Lawrence D.A. New functions for an old enzyme: nonhemostatic roles for tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 1097–1104. PMID: 15564435.
25. Niego B., Freeman R., Puschmann T.B. et al. t-PA-specific modulation of a human blood-brain barrier model involves plasmin-mediated activation of the Rho kinase pathway in astrocytes. *Blood* 2012; 119: 4752–4761. DOI: 10.1182/blood-2011-07-369512. PMID: 22262761.
26. Suzuki Y. Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke. *J Pharmacol Sci* 2010; 113: 203–207. PMID: 20595786.
27. Armao D., Kornfeld M., Estrada E.Y. et al. Neutral proteases and disruption of the blood-brain barrier in rat. *Brain Res* 1997; 767: 259–264. PMID: 9367256.
28. Sashindranath M., Samson A.L., Downes C.E. et al. Compartment- and context-specific changes in tissue-type plasminogen activator (tPA) activity following brain injury and pharmacological stimulation. *Lab Invest* 2011; 91: 1079–1091. DOI: 10.1038/labinvest.2011.67. PMID: 21519332.
29. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7: 243–253. PMID: 18673209.
30. Fredriksson L., Lawrence D.A., Medcalf R.L. tPA modulation of the blood-brain barrier: a unifying explanation for the pleiotropic effects of tPA in the CNS. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43: 154–168. DOI: 10.1055/s-0036-1586229. PMID: 27677179.

Поступила/Received 01.06.2018  
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

**Информация об авторах:** Забитова Марьям Руслановна – асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Шабалина Алла Анатольевна – к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., зав. 3-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Костырева Марина Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Ахметзянов Булат Митхатович – асп. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Гаджиева Зухра Шарипутдиновна – асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Кремнева Елена Игоревна – к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Гнедовская Елена Владимировна – к.м.н., с.н.с. 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Кротенкова Марина Викторовна – д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Maryam R. Zabitova, PhD student, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Alla A. Shabalina, PhD, Head of Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marina V. Kostyeva, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Bulat M. Akhmetzyanov, PhD student, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Zuhra S. Gadzhieva, PhD student, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Elena I. Kremneva, PhD (Med.), researcher, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Elena V. Gnedovskaya, PhD, senior researcher, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marina V. Krotenkova, D. Sci. (Med.), Head of the 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia