

Шилоносова И.В., Шестаков В.В., Андрусенко А.А.

## Особенности течения ишемического инсульта и эффективность тромболитической терапии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера, г. Пермь, Россия.

Shilonosova I. V., Shestakov V. V., Andrusenko A.A.

### Peculiarities of ischemic stroke course and efficiency of thrombolytic therapy in patients with alcohol addiction

#### Резюме

**Цель:** Оценить особенности течения ишемического инсульта и эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

**Материалы и методы:** Предпринят ретроспективный анализ медицинских карт 58 пациентов с острым ишемическим инсультом, пролеченных в Региональном сосудистом центре г. Перми и получивших системную тромболитическую терапию с 2014 по 2016 года.

**Результаты:** 10 (17,2%) пациентов, все мужчины, по данным анамнеза злоупотребляли алкоголем. Тяжесть пациентов по шкале NIHSS при поступлении в группе злоупотреблявших и не злоупотреблявших алкоголем достоверно не различалась. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта наблюдалась у 3 (15,5%) человек. Один пациент погиб.

**Выводы:** эффективность ТЛТ по шкале NIHSS у пациентов двух групп значимо не различалась. Геморрагические осложнения ТЛТ у мужчин злоупотребляющих алкоголем, встречались чаще. В патогенезе инсульта у пациентов злоупотребляющих алкоголем, вероятно всего, существенную роль играет васкулит, обусловленный как прямым - токсическим действием алкоголя на сосуды, так и токсическим поражением печени.

**Ключевые слова:** тромболитическая терапия, ишемический инсульт, геморрагическая трансформация, злоупотребление алкоголем, алкогольное поражение печени.

#### Summary

**Objective:** to evaluate peculiarities of ischemic stroke and efficiency of thrombolytic therapy (TLT) in patients with alcohol addiction.

**Materials and methods:** retrospective analysis of 58 case histories of with acute ischemic stroke, treated at the Regional Vascular Center in Perm and received thrombolytic systemic therapy from 2014 to 2016.

**Results:** 10 (17.2%) patients, all men, with the history of alcohol addiction were evaluated. On admission the severity of patients state by the NIHSS scale in the addiction group and non-addiction group did not differ significantly. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke was observed in 3 patients (15.5%) One patient died.

**Conclusions:** no significant difference of the TLT efficiency by the NIHSS scale in patients of two groups was identified. TLT hemorrhagic complications more frequently occur in males with the alcohol addiction. In the pathogenesis of stroke in patients with the history of alcohol addiction an important role is likely to belong to vasculitis both due to the direct toxic action of alcohol on the vessels and alcohol liver impairment.

**Key words:** thrombolytic therapy, ischemic stroke, hemorrhagic transformation, alcohol addiction, alcohol liver impairment.

#### Введение

Чрезмерное употребление алкоголя представляет серьезную медико-социальную проблему в современном российском обществе. Алкоголизм и его осложнения, как правило, имеют место в наиболее активном (20-60 лет), для профессиональной, социальной и иной деятельности, возрасте. В настоящее время Россия занимает одно

из первых мест в мире по количеству употребляемого алкоголя на душу населения (около 16л в год в пересчете на чистый алкоголь [1]). Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее часто встречающихся причин соматических и неврологических расстройств, а диагностика поражений внутренних органов и систем при хронической алкогольной интоксикации остаётся до настоящего

времени трудной и не всегда своевременной.

Систематическое пьянство приводит к поражению центральной и периферической нервной системы, является фактором риска и ускоряет развитие нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным метаанализа 35 ретроспективных наблюдений, ежедневное употребление 60 мл и более в пересчете на чистый алкоголь увеличивает риск развития геморрагического инсульта более чем в 2 раза. Риск ишемического инсульта при этом возрастает приблизительно на 70% [2].

Установлено, что поражение сосудов головного мозга у злоупотребляющих алкоголем встречается в 4-6 раз, а нарушение сосудистого тонуса и повышение артериального давления в 3-4 раза чаще, чем у непьющих. Это обусловлено тем, что алкоголь, как протоплазматический яд, действует прежде всего на структуры головного мозга, регулирующие сосудистый тонус. Под действием алкоголя наблюдается повышение сосудистой проницаемости и увеличение атеросклеротических изменений в сосудах. Способствуя формированию извращенных сосудистых реакций, алкоголь может вызывать локальные нарушения кровообращения мозга с замедлением его кровотока. Под влиянием алкоголя могут возникать тромбофилические изменения в крови. Взаимодействуя между собой, эти факторы способствуют тромбообразованию в сосудистых бассейнах с возникновением инсульта [3].

Цель настоящей работы: Изучить особенности течения инсульта и эффективность тромболитической терапии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

## Материалы и методы

Проанализированы медицинские карты 58 пациентов с ишемическим инсультом, получивших ТЛТ, при лечении в Региональном сосудистом центре г. Перми в 2014 - 2016 годах. Средний возраст пациентов составил 63,8 [36-80] лет. Социально демографические характеристики и факторы риска инсульта представлены в таблице №1.

Критерии включения и не включения соответствовали протоколу Российских клинических рекомендаций по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте. Нейровизуализация проводилась при поступлении пациентов и через сутки после ТЛТ. По показаниям, проводилась КТ перфузия мозга при поступлении и МРТ головного мозга в динамике заболевания. Выполнялось стандартное лабораторное обследование. Оценка эффективности ТЛТ осуществлялась при выписке по шкале NIHSS.

Обработка полученных данных проведена с помощью интегративного пакета для статистического анализа «Statistica 7». Оценка достоверности различий ( $p$ ) между группами наблюдения проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения по количественным и качественным признакам (критерий Манна-Уитни (MW)). Для корреляционного анализа применен критерий Спирмана (R). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

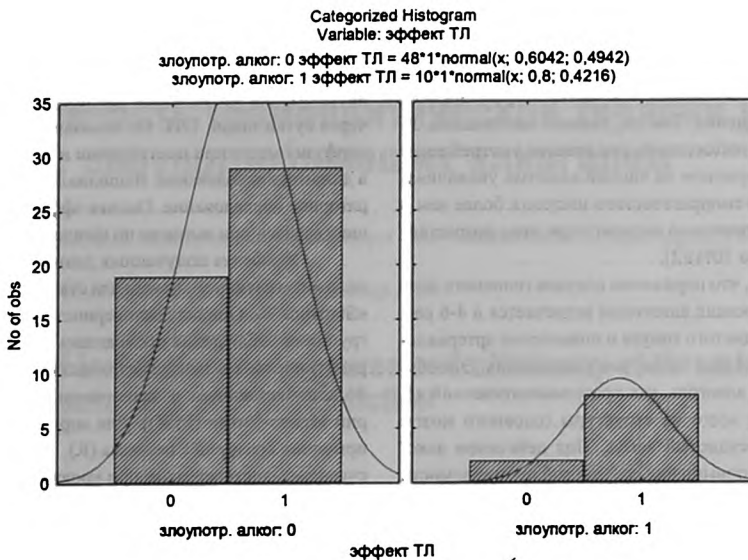
## Результаты и обсуждение

Из 58 пациентов, все мужчины - 10 (17,2%) человек, по данным анамнеза, длительно злоупотребляли алкоголем. Средний возраст пациентов, злоупотреблявших и не злоупотреблявших алкоголем достоверно не различался [58,7;64,8]. Нами установлено, что в группе мужчин, злоупотреблявших алкоголем, чаще встречался стенозирующий атеросклероз БЦА, а процент максимального стеноза был достоверно выше [68,2;49,4]  $p=0,04$ . Тяжесть состояния пациентов при поступлении и эффективность ТЛТ по шкале NIHSS в обеих группах наблюдений достоверно не отличались.

У трех (15,5%) из десяти пациентов, злоупотреблявших алкоголем выявлены геморрагические осложнения ТЛТ: у двух - пропитывание очага инсульта 2 типа и у одного сформировалась гематома теменной области 4 типа. В группе пациентов, не злоупотреблявших алкоголем, геморрагическая трансформация очага инсульта наблю-

Таблица 1. Демографические данные и факторы риска инсульта

Показатель	Количество случаев (n-58)
Пол м/ж, абс. (%)	39/19 (67%/33%)
Возраст, лет, [Me]	64 [36-80]
Инвалидность, абс. (%)	8 (4,6%)
Курение, абс. (%)	17 (29,3%)
Злоупотребление алкоголем, абс. (%)	10 (17,2%)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	57 (98,3%)
Дислипидемия, абс. (%)	36 (62,1%)
Нарушение толерантности к углеводам, абс. (%)	16 (27,6%)
Сахарный диабет II тип, абс. (%)	4 (6,9%)
А анамнезе ТИА или ишемический инсульт, абс. (%)	19 (32,8%)
ИБС, абс. (%), среди них:	12 (20,7%)
ОИМ, абс. (%)	8 (13,8%)
АКШ, абс. (%)	4 (6,7%)
НРС, абс. (%), среди них:	19 (32,8%)
ПФФП, абс. (%)	9 (15,5%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	10 (17,2%)
ИВР, абс. (%)	1(1,7%)



**Рисунок 1. Эффективность ТЛТ у пациентов злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем**

*Примечание: 1 рисунок – пациенты не злоупотребляющие алкоголем*

*2 рисунок – пациенты злоупотребляющие алкоголем*

*0 – ТЛТ не эффективна (разница количества баллов по шкале NIHSS при поступлении и выписке менее 4 баллов)*

*1 – ТЛТ эффективна (разница количества баллов по шкале NIHSS при поступлении и выписке 4 и более балла).*

далась у 6 (12,5%) из 48 человек.

Один пациент, из группы злоупотреблявших алкоголем, погиб на 5 сутки болезни. На вскрытии у него обнаружено заболевание кишечника с метастазами в печень, ранее не диагностированное. У этого же пациента отмечалась геморрагическая трансформация очага инсульта 2 типа. В группе пациентов, не злоупотреблявших алкоголем, погибло 4 (8,3%) человека.

Состояние мозга, по данным МРТ/КТ (выраженность лейкоареоза, наличие наружной и внутренней гидроцефалии, атрофические изменения в мозге) до инсульта в группе пациентов, злоупотреблявших алкоголем и не злоупотреблявших им достоверно не различались.

В двух указанных группах пациентов не было получено достоверной разницы выраженности когнитивных нарушений после перенесенного инсульта.

В общем анализе крови у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при поступлении отмечалось значительно большее количество тромбоцитов [249;187]  $p=0,017$ . На вторые сутки после проведения ТЛТ эта закономерность сохранялась [229,2;160,5]  $p=0,002$ .

В биохимическом анализе крови в первые сутки поступления у пациентов, злоупотреблявших алкоголем, достоверно выше был уровень амилазы в крови [112,5; 45]  $p=0,0046$ , а на 8-10 сутки - значительно выше была концентрация глюкозы [11,5; 6,1]  $p=0,0046$ .

Белково-синтетическая функция в группе пациентов, злоупотреблявших алкоголем, так же страдала: общий белок крови в первые сутки был достоверно ниже

[112,5; 45]  $p=0,0046$ , хотя показатели и не выходил за пределы нормы. На вторые сутки после ТЛТ в этой же группе был значительно ниже уровень фибриногена [2,57; 4,1]  $p=0,017$ .

Кроме того, в группе мужчин, злоупотреблявших алкоголем, на 8-10 сутки достоверно выше был уровень ЦРП [101,0; 16,0]  $p=0,027$ .

По данным непараметрической статистики пациенты, злоупотребляющие алкоголем, еще и чаще курили ( $p=0,18$   $R=0,31$ ).

В группе мужчин, злоупотреблявших алкоголем, достоверно реже ( $p=0,18$   $R=-0,31$ ) встречалась патологическая извитость БЦА и гипертрофия миокарда левого желудочка по данным Эхо-ЭС ( $p=0,16$   $R=-0,32$ ), но при этом, выше, хотя и незначительно больше нормы ([85,4,2;74,9]  $p=0,002$ ) была ЧСС при поступлении в стационар.

В группе пациентов, злоупотребляющих алкоголем, чаще наблюдался парез зрака при поступлении ( $p=0,39$   $R=0,27$ ). А при выписке достоверно чаще ( $p=0,009$   $R=0,36$ ) сохранялись гемианопсия и стробизм ( $p=0,006$   $R=0,46$ ).

Как уже было отмечено выше, достоверных различий в эффективности ТЛТ у пациентов обеих групп не наблюдалось, однако больные, злоупотреблявшие алкоголем, при выписке достоверно реже ( $p=0,006$   $R=-0,45$ ) самостоятельно передвигались и обслуживали себя.

Известно, что поражение головного мозга при употреблении алкоголя связано не только с прямым токсическим действием алкоголя на нервные клетки, сосуды и сосудистые центры, но также и с токсическим пораже-

нием печени, приводящему к комплексу патологических нейроваскулярных феноменов. Печень является органом, наиболее чувствительным к неблагоприятному воздействию спиртных напитков. По данным Шулушко Б.И. 1993 г., из 5 тыс. обследованных «заслуженных алкоголиков» у 25% оказывается нормальная печень, у 25% - стеатоз, у 25% - гепатит и еще у 25% - цирроз [4]. В своей работе мы постарались провести сопоставления между течением ишемического инсульта, токсическим поражением печени и эффективностью ТЛТ.

Вопрос о провоцировании алкоголем атеросклероза сосудов мозга остается дискуссионным. Так, ряд авторов отрицают прямую связь развития атеросклероза со злоупотреблением алкоголем. Эта позиция базируется на том, что алкоголь способствует повышению содержания липопротеидов высокой плотности и очень высокой плотности - играющих защитную роль в отношении развития атеросклероза. В то же время доказано [3], что он так же повышает содержание и липопротеидов низкой плотности, т.е. атерогенных.

Однако, при алкоголизме как на ранних, так и на поздних этапах заболевания, наблюдаются значительные нарушения липидного и белкового обменов, лежащие в основе атеросклероза, который обнаруживается при злоупотреблении алкоголем даже у молодых. Следовательно, алкоголизм в значительной степени способствует развитию атеросклеротических изменений сосудов головного мозга [5]. Кроме того, большую выраженность стенозирующего атеросклероза в группе мужчин злоупотреблявших алкоголем, можно объяснить повышенным содержанием холестерина и ВЛП при синдроме холестаза, который, чаще всего, наблюдается у пациентов с алкогольным поражением печени [4].

В общем анализе крови у пациентов, злоупотребляющих алкоголем при поступлении и на вторые сутки после проведения ТДТ отмечалось значительно большее количество тромбоцитов. Это можно объяснить непосредственным токсическим влиянием алкоголя, его производных и вторичных изменений системного метаболизма (дегидратация, гемоконцентрация), развивающихся на фоне приема больших доз алкоголя [2].

В первые сутки при поступлении у мужчин, злоупотреблявших алкоголем, достоверно выше был уровень амилазы в крови, а на 8-10 сутки значительно выше определялась концентрация глюкозы, что указывает на поражение поджелудочной железы [4].

Синтетическая функция печени, в группе злоупотреблявших алкоголем пациентов, так же страдала: общий белок в крови в первые сутки был достоверно ниже и находился на нижней границе нормы. На вторые сутки после ТЛТ в этой же группе был значительно ниже уровень фибриногена. По данным литературы, при нарушении синтетической функции печени вначале страдает синтез протромбина (период полураспада 12 час), затем уровень фибриногена (период полураспада 4 дня), затем альбуминов (период полураспада 20 дней). По данным Шулушко Б.И. [4], снижение синтеза факторов свертывания крови и резкое повышение потребления имеющихся

факторов свертывания, при печеночной недостаточности приводит к распространенным тромбозам и даже синдрому ДВС. На этом фоне часто возникают кровотечения.

В группе мужчин, злоупотреблявших алкоголем, на 8-10 сутки достоверно выше был уровень ЦРП, что можно объяснить наличием токсического васкулита [3], токсического гепатита [4]. Воспалительный «ответ» мог возникнуть на проведение самой процедуры ТЛТ. Однако это предположение требует дальнейшего изучения. По данным литературы [3], помимо прямого действия алкоголя на нервные клетки, в патогенезе алкогольного поражения мозга существенная роль принадлежит сосудистым нарушениям, обуславливающим дефицит энергетического метаболизма и гибель нейронов. При алкогольной интоксикации обнаруживаются многообразные изменения сосудов: полнокровие, атония, спазмы и дистония сосудов, повышение проницаемости, периваскулярные отеки, диapedезные кровоизлияния, пролиферация сосудов, утолщение, гомогенизация и фиброз сосудистых стенок, а в тяжелых случаях – геморрагии, имеющие обычно характер множественных мелких кровоизлияний. Причем, наиболее ранние изменения происходят в микроциркуляторном русле, что выражается в расширении сосудов, стазе, гемолизе эритроцитов и периваскулярном отеке.

В группе пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при поступлении в стационар достоверно реже встречалась патологическая извитость БЦА и гипертрофия миокарда левого желудочка, но при этом, несколько выше, была ЧСС. Накопление гистаминоподобных и других вазоактивных веществ приводит к диффузной вазодилатации и в качестве компенсаторного процесса повышается сердечный выброс. Поэтому для печеночной недостаточности характерно сочетание артериальной гипотензии, обусловленной снижением периферического сопротивления, при более или менее значительном увеличении сердечного выброса [4].

Исследование показало, что эффективность ТЛТ в группе пациентов, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем практически не различалась. Несмотря на это, мужчины, злоупотребляющие алкоголем при выписке реже самостоятельно передвигались и обслуживали себя. Геморрагические осложнения ТДТ в нашем исследовании встречались чаще, однако эта разница была недостоверной из-за малого количества наблюдений. Результаты анализа общенационального австрийского регистра Stroke Unit для пациентов, перенесших инсульт в период с 2004 по 2014 год, приведенные в журнале Neurology от 3 ноября 2015г., свидетельствуют о том, что из 47,422 тыс. пациентов, получивших тромболитическую терапию 3999 (8,5%) употребляли алкоголь хронически и 216 (0,5%) поступили в стационар в состоянии острой алкогольной интоксикации. Злоупотребляющие алкоголем были моложе, при этом преобладали мужчины, тяжесть инсульта при поступлении которых была сравнима между «алкогольными» и «безалкогольными» пациентами. Тем не менее, пациенты, которые злоупотребляли алкоголем, реже получали ТЛТ (16,6% против 18,9%). По данным исследования, количество кровоизлия-

яний у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, не увеличивается (2,1% против 3,7%,  $p = 0,04$ ) [6].

### Заключение

Эффективность ТЛТ у пациентов с инсультом, злоупотреблявших и не злоупотреблявших алкоголем, практически не различается. Однако геморрагические осложнения ТЛТ у мужчин, злоупотребляющих алкоголем встречаются чаще. У больных инсультом, злоупотребляющих алкоголем, в патогенезе инсульта, вероятнее всего, существенную роль играет васкулит, обусловленный как прямым токсическим действием алкоголя на сосуды, так и токсическим поражением печени. ■

*Шилоносова Ирина Витальевна* невролог палаты интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ ПК «ГКБ №3», к.м.н., г. Пермь; *Шестаков Владимир Васильевич* главный невролог города Перми, заведующий кафедрой неврологии ФДПО ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера. д.м.н. профессор, г. Пермь; *Андрусенко Анатолий Анатольевич* главный психиатр Пермского края, доцент кафедры психиатрии ФДПО ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера. к.м.н., г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Шилоносова Ирина Витальевна, 614025 г. Пермь, ул. Халмогорская, дом 4В, кв. 344; тел. 8(919) 48-87-316 e-mail: irinasila@mail.ru

### Литература:

1. Масленников Г.Я., Оганов Р.Г. Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 4(12): 4–5.
2. Захаров В.В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2014; 8: -12. <https://medi.ru/info/8217/>
3. Сидоров П.И., Ишеев Н.С., Соловьев А.Г. Соматогенез алкоголизма. М.: МЕДпресс-информ; 2003. 136-2.
4. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. СПб.: Издательство Санкт-Петербургского санитарно-гигиенического мединститута. 1993: 82-7.
5. Лукачер Г.Я., Махова Т.А. Неврологические проявления алкоголизма. М.: Медицина. 1989: 272-1.
6. Gawroner T1, Erzinger C2, Fischer R2, Seyfang L2, Нидеркорн К2, Хатил М2, Ferrari J2, Lang W2, Брайнман М2, Willeit J2, Фазекас F2. Neurology. 2015; 85 (18): 1592-7.