

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению

Сергей Юрьевич Марцевич^{1*}, Наталья Петровна Кутишенко¹, Александр Васильевич Загребельный¹, Юлия Владимировна Лукина¹, Моисей Львович Гинзбург², Анна Валерьевна Фокина², Елена Викторовна Даниэльс², Александр Дмитриевич Деев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Люберецкая районная больница №2. Россия, 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. В рамках регистра ЛИС-2 оценить отдаленный прогноз жизни больных, перенесших мозговой инсульт (МИ).

Материал и методы. В анализ включены 960 больных, госпитализированных по поводу МИ в 2009-2011 гг. в одну из больниц г. Люберцы. Первая оценка жизненного статуса проведена в 2012-2013 гг. через 2,8 [2,1; 3,5] года после выписки, повторная – в 2017 г. через 7-8 лет после выписки; медиана наблюдения 6,1 [6,9; 7,7] лет. Первичной конечной точкой была общая смертность. Оценка выживаемости выполнена с помощью построения кривых Каплана-Мейера.

Результаты. В конце наблюдения оставались в живых 300 больных, умерли 543 человека, жизненный статус 117 больных оставался неизвестен. Кривая Каплана-Мейера показала, что смертность была наиболее высокой в первый год после МИ, затем она стабилизировалась и оставалась практически неизменной до окончания периода наблюдения. Примерно через 8 лет наблюдения в живых осталось менее трети больных. Выявление причин смерти было в значительном числе случаев затруднено (в 52% случаев уточнить причину не удалось). МИ и другие цереброваскулярные заболевания, как причина смерти отмечены у 15% умерших, другие сердечно-сосудистые заболевания – у 18%, онкология – у 7%, травмы – у 4%. Такие причины смерти как острый инфаркт миокарда, заболевания легких или легочная эмболия составили в структуре смерти только по 2%. Отмечена тенденция к снижению доли повторного МИ как причины смерти по мере увеличения сроков наблюдения.

Заключение. Смертность больных, перенесших МИ, на протяжении всего срока наблюдения остается стабильно высокой: через 8 лет в живых осталось менее трети больных. В структуре основных причин смерти на отдаленном этапе наблюдения была смерть от МИ и сердечно-сосудистых заболеваний. Необходим анализ факторов, определяющих неблагоприятный исход в различные сроки после МИ.

Ключевые слова: инсульт, регистр, отдаленное наблюдение, смертность.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Фокина А.В., Даниэльс Е.В., Деев А.Д. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):260-265. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265

Registry of Acute Cerebral Circulatory Disorders LIS-2: New Data on Long-Term Follow-up

Sergey Yu. Martsevich^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Alexander V. Zagrebelyny¹, Yulia V. Lukina¹, Moisey L. Ginzburg², Anna V. Fokina², Elena V. Daniels², Alexander D. Deev¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Lyubertsy District Hospital №2. Oktyabrskiy prospect, 338, Lyubertsy, 140006 Russia

Aim. To assess long-term outcomes in patients after acute stroke within LIS-2 registry.

Material and methods. 960 patients hospitalized in 2009-2011 due to acute stroke in one of the district hospitals of Lyubertsy town were included into analysis. The first assessment of the life status was carried out in 2012-2013 through 2.8 [2.1; 3.5] years after discharge, and a reassessment was in 2017 through 7-8 years after discharge; median follow-up 6.1 [6.9; 7.7] years. The primary endpoint was total mortality. Survival was assessed using the Kaplan-Meier curves.

Results. Only 300 patients were alive by the end of the follow-up, 543 patients died, and life status of 117 patients were unknown. Kaplan-Meier curves showed that mortality was the highest during the first year after stroke, and then it stabilized and remained unchanged till the end of the follow-up. Less than a third of patients were alive after 8 years of follow-up. The identification of causes of death was difficult in a significant number of cases (in 52% of cases the cause was unknown). Acute stroke and other cerebrovascular diseases, as causes of death, were found in 15% of deaths, other cardiovascular diseases – in 18%, oncological diseases – in 7%, injuries – in 4%. Such causes of death as acute myocardial infarction, pulmonary disease or pulmonary embolism accounted for only 2% in the structure of deaths. A trend towards decrease in the proportion of recurrent stroke as the cause of death was observed as the follow-up period increases.

Conclusion. Mortality rate of patients after acute stroke remains stably high throughout the follow-up period: after 8 years less than a third of patients were alive. Death from acute stroke and cardiovascular diseases prevailed among the main causes of death at a distant stage of observation. It is necessary to analyze the factors determining the long-term outcomes at different periods after the stroke.

Keywords: stroke, registry, long-term follow-up, mortality.

For citation: Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Zagrebelyny A.V., Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Fokina A.V., Daniels E.V., Deev A.D. Registry of Acute Cerebral Circulatory Disorders LIS-2: New Data on Long-Term Follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):260-265. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265

Received / Поступила: 06.04.2018

Accepted / Принята в печать: 10.04.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

smartsevich@gnicpm.ru

Мозговой инсульт (МИ) стойко занимает одно из ведущих мест в структуре смертности во всех развитых странах. В некоторых странах показатели смертности от МИ выше, чем от ишемической болезни сердца (ИБС), например, в Южной Корее, но в большинстве стран смертность от МИ уступает показателям смертности от ИБС, а в структуре смертности в США не так давно она переместилась на пятое место [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. смертность от инсульта составила 11,8% от общего числа смертей во всем мире, что вывело инсульт на вторую позицию среди ведущих причин смертности, оставив лидирующее положение смертности от ИБС (14,8%) [1]. Кроме того, МИ остается третьей по распространенности причиной инвалидности (4,5% от т.н. DALYs (disability-adjusted life-years) или потерянных лет «здоровой» жизни), пропустив вперед по этому показателю ИБС (6,1%). В целом подтверждаются данные предыдущих наблюдений о значительном увеличении бремени инсульта в мире за последние два с половиной десятилетия, особенно – в развивающихся странах, а также о существенных географических различиях, при этом самые высокие показатели DALYs и смертности от МИ наблюдались в России и восточноевропейских странах [2]. Наша страна по показателям смертности от МИ стойко занимает одно из первых мест в мире. По данным Демографического ежегодника России за 2017 г. смертность от цереброваскулярных заболеваний в нашей стране составила 190,8 человек на 100000 населения, что почти в десять раз превышает аналогичные показатели для таких стран как Франция, Швейцария или Норвегия [3].

Не менее серьезным является прогноз жизни у выживших после МИ больных. Ранее проведенные когортные исследования с длительным (не менее 5 лет наблюдением) в странах с высоким уровнем экономического развития продемонстрировали близкие по значению результаты: через пять лет после МИ половина пациентов умирает, а треть пациентов становятся инвалидами [4-6]. Как известно, наиболее объективную информацию о течении и исходах МИ дают регистры [7, 8]. В мире существует большое количество регистров МИ с достаточно длительными сроками наблюдения, однако, как правило, они не превышают пяти лет. Российский регистр МИ ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) включал больных, у которых МИ произошел в 2009-2011 гг. В уже опубликованных данных по отдаленному наблюдению медиана наблюдения за больными, с которыми удалось установить повторный контакт, составила 2,8 (2,1; 3,5) года [9, 10]. Недавно была получена и проанализирована информация о более длительном наблюдении за

этими пациентами: медиана наблюдения составила 6,9 (6,1; 7,7) лет. В настоящей публикации приводятся основные данные о смертности больных и ее причинах за этот период, в дальнейших публикациях будет представлен более подробный анализ факторов, определивших отделенный прогноз жизни больных.

Материал и методы

Протокол регистра ЛИС-2 был подробно описан ранее [11]. В этот регистр были включены 960 больных, госпитализированных в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с МИ с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. У всех больных диагноз МИ был подтвержден в стационаре, и этот МИ был определен как референсный. Далее 753 больных, выписанных из стационара (в стационаре умерли 207 больных), были взяты под длительное наблюдение (Контакт 1). В 2013 г. была проведена работа по оценке статуса пациентов: поиск больных и вызов выживших больных в поликлинику по месту жительства (контакт 2; рис. 1). К этому моменту у 688 из 753 выписанных из стационара больных был установлен статус (237 умерли, 451 были живы), судьбу 65 больных на тот момент выяснить не удалось.

В 2017 г. была выполнена работа по установлению телефонного контакта (контакт 3) со всеми больными, которые были живы на этапе 2-го контакта (n=451), а также с 65 больными, статус которых в 2013 г. определить не удалось. Если с помощью телефонного контакта не удавалось связаться с пациентом или его родственниками, то информацию о статусе пациента получали от участковых врачей поликлиник, где наблюдался пациент. В случае отсутствия информации в поликлинике делался запрос в ЗАГС с целью исключения факта смерти у пациентов с неизвестным жизненным статусом.

Первичной конечной точкой в исследовании была общая смертность больных.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета SAS ver. 9.2. (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Данные, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными показателями, в процентах. Оценка выживаемости была проведена с помощью построения кривых Каплана-Мейера.

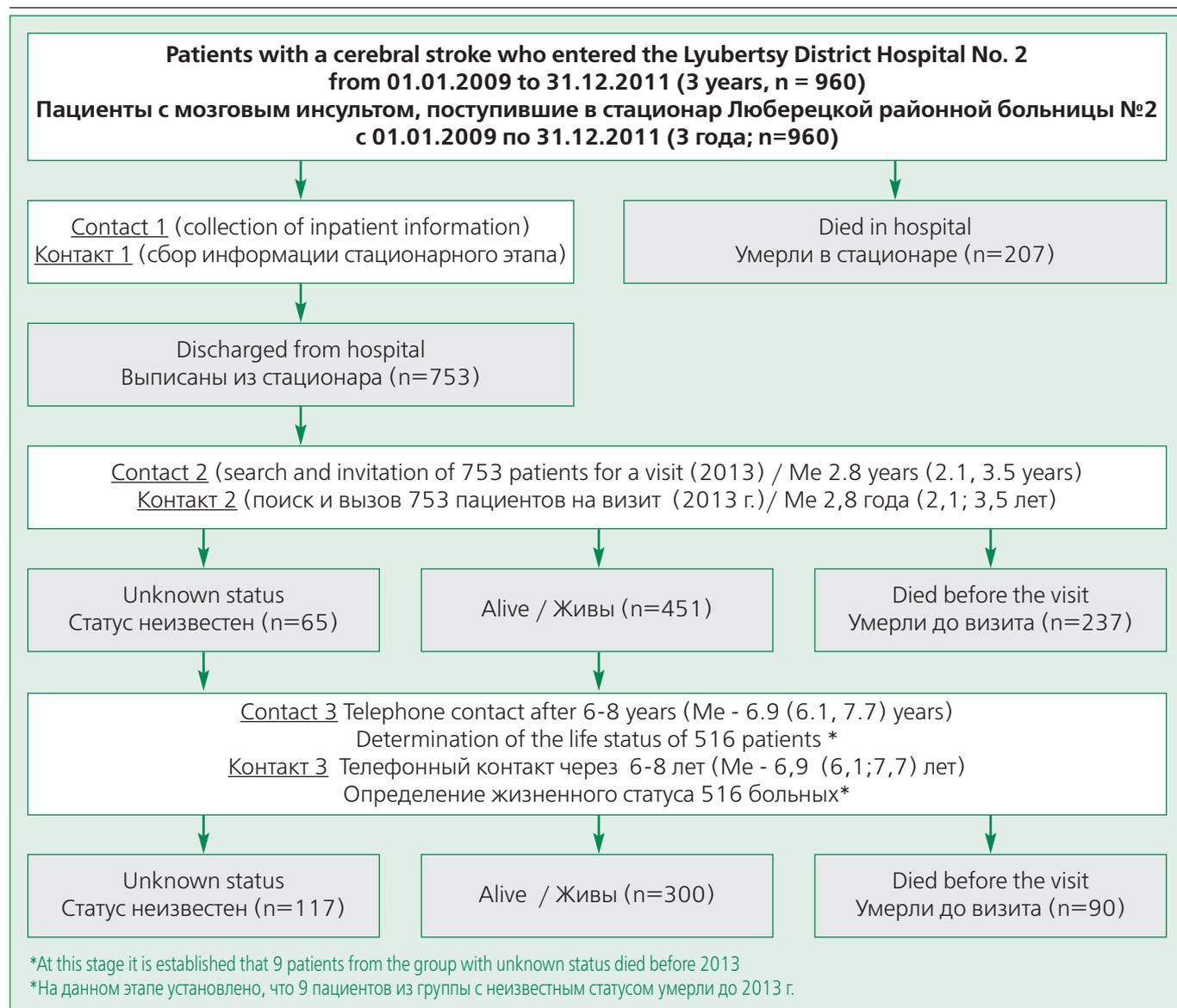


Figure 1. Scheme of the LIS-2 observational study
Рисунок 1. Схема наблюдательного исследования ЛИС-2

Результаты

При проведении контакта 3 удалось установить жизненный статус 390 больных: из них 300 пациентов были живы, 90 – умерли, кроме того, на этом этапе удалось установить судьбу 9 больных, статус которых во время 2-го контакта был неизвестен: эти пациенты умерли до 2013 г. Таким образом, в регистре ЛИС-2 на этапе контакта 3 не удалось установить жизненный статус только у 117 больных, т.е. у 12,2% от всех включенных в регистр пациентов.

На рис. 2 приводятся данные об общей выживаемости больных за весь период наблюдения, начиная с поступления в стационар по поводу референсного МИ, и заканчивая последним контактом с больным (или его родственниками) через 6-8 лет, оцененные с помощью кривой Каплана-Мейера. Видно, что смертность была наиболее высокой в первый год после МИ,

в дальнейшем она стабилизировалась, оставаясь на достаточно высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Через 8 лет наблюдения в живых осталось менее трети больных.

На всех этапах наблюдения не было выявлено различий по частоте смертельных событий между мужчинами и женщинами (рис. 3).

Анализ причин смерти оказался затруднительным, так как на всех этапах наблюдения (кроме нахождения в стационаре) примерно в половине случаев причины смерти оставались неизвестными (рис. 4). Тем не менее, при контакте 2 (в среднем через 2,8 лет после референсного МИ) доля повторных МИ как причины смерти составляла по крайней мере 27%, в то же время при контакте 3 (через 6-8 лет после референсного МИ) она снизилась до 15%.



Figure 2. Kaplan-Meier curve for total mortality in patients in the LIS-2 observational study

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, отражающая общую смертность больных в наблюдательном исследовании ЛИС-2

Обсуждение

Регистр МИ ЛИС-2 на сегодняшний день является регистром с одним из самых длительных сроков отделенного наблюдения; в нашей стране проспективные регистры с подобным сроком наблюдения на сегодняшний день отсутствуют. Исследование позволило отследить данные об общей смертности в сроки от 6 до 8 лет после перенесенного референсного МИ.

Необходимо отметить, что установление жизненного статуса больных, особенно, на отдаленных сроках наблюдения, оказалось крайне непростой задачей. Тем не менее, в результате активного поиска нам уда-

лось отследить судьбу более чем 85% включенных в регистр больных, и жизненный статус остался неизвестным всего для 12,2% больных. Это оказалось существенно меньше, чем в ряде зарубежных регистров с длительным сроком наблюдения. Так, в регистре МИ, проводившемся в Гане, доля больных с неустановленным статусом составила 28,2% [12]. Нельзя исключить, что дальнейший поиск при планируемом контакте 4 (еще через 2-3 года) позволит уточнить исходы болезни у некоторых больных, судьбу которых не удалось выяснить при контактах 2 и 3. Тем не менее, доля больных с неустановленным статусом оказалась невысокой и в этом анализе, что дает право считать, что полученная кривая смертности отражает реальную ситуацию в том регионе, где проводилось исследование.

Если сравнить полученные нами данные о смертности больных, перенесших МИ, с данными, полученными в ряде зарубежных регистров (правда, с меньшим сроком наблюдения), то можно отметить, что в регистре ЛИС-2 были зафиксированы существенно более высокие показатели смертности [12]. Так, по данным регистра МИ, проводившегося в Бразилии [13], доля выживших через 5 лет составляла более 60%, по данным регистра ЛИС-2 в эти же сроки были живы менее 40% больных.

Еще более трудной задачей оказалось установление причины смерти больных. Примерно в половине случаев, констатируя факт смерти, мы не могли установить ее причину: в настоящее время в документах, которые остаются на руках у родственников, т.е. в сви-

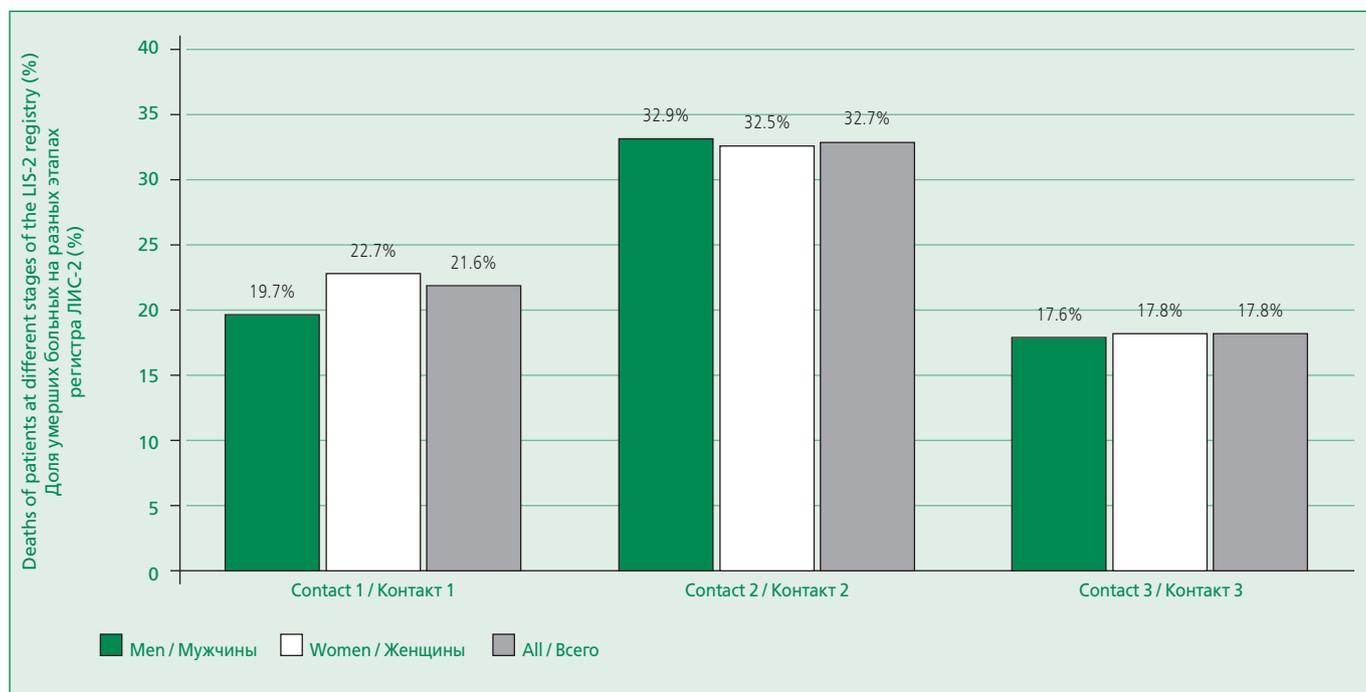


Figure 3. The proportion of deceased men and women at different stages of long-term follow-up in the LIS-2 registry
Рисунок 3. Доля умерших мужчин и женщин на разных этапах отдаленного наблюдения в регистре ЛИС-2

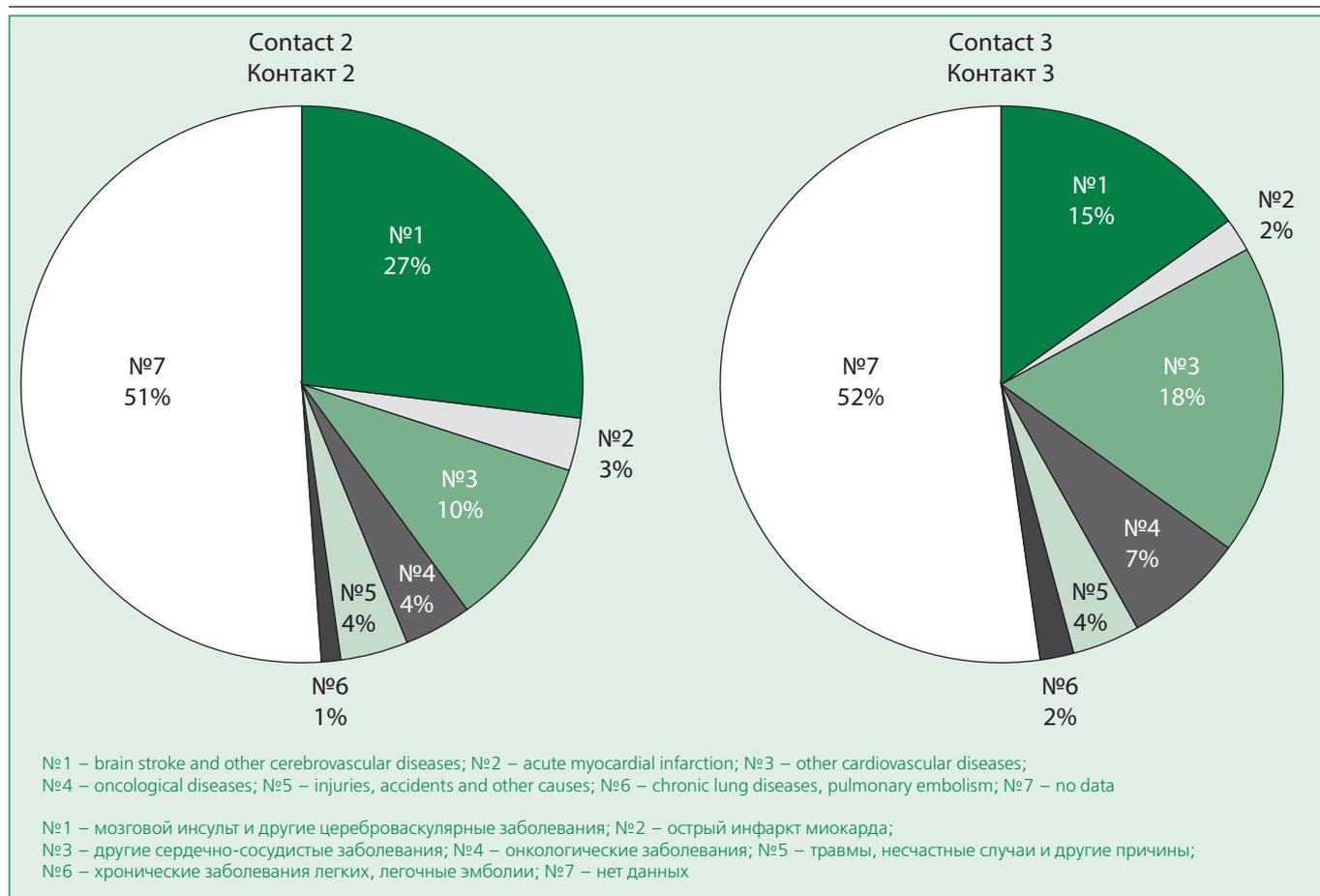


Figure 4. The main causes of death of patients from the LIS-2 registry at different stages of follow-up
Рисунок 4. Основные причины смерти пациентов регистра ЛИС-2 на разных этапах наблюдения

детельстве о смерти нет данных о причинах смерти. Именно поэтому первичной конечной точкой исследования ЛИС-2 была определена общая смертность больных. К сожалению, нельзя не упомянуть о других реально существующих проблемах: регистрация большинства случаев смерти лиц старшего возраста, умерших вне стационара, без вскрытия, отсутствие единых подходов к выбору первоначальной причины смерти и ее кодированию, сложившиеся в регионах различия по заполнению медицинских свидетельств о смерти (Форма N 106/у-08) [14].

Тем не менее, при анализе причин смертности обращает на себя внимание снижение доли повторного МИ (почти в 2 раза) при отдаленных сроках наблюдения (6-8 лет) по сравнению с данными, полученными при меньших сроках наблюдения (2-4 года). В дальнейших публикациях будет представлен более детальный анализ факторов, влияющих на исходы МИ в различные сроки наблюдения, и дифференцирован их вклад в показатели общей смертности больных.

Закключение

Таким образом, в рамках регистра МИ ЛИС-2 удалось проследить прогноз жизни в достаточно отдаленные сроки после референсного МИ (6-8 лет). Смертность больных на протяжении всего срока наблюдения оставалась стабильно высокой, через 8 лет в живых осталось около четверти больных. Необходим дальнейший анализ полученных результатов с целью выяснения основных неблагоприятных прогностических факторов и поиска средств для борьбы с ними.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
2. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
3. The Demographic Yearbook of Russia - 2017. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России - 2017. М.: Росстат; 2017].
4. Feigin V.L., Barker-Collo S., Parag V., et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75(18):1597-607. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fb44b3.
5. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J., et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(9):2080-6.
6. Luengo-Fernandez R., Paul N.L.M., Gray A.M., et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013;44(10):2854-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001584.
7. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology. Basic rules for conducting and real opportunities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1): 4-9].
8. Hsieh C-Y, Wu D.P., Sung S-F. Registry-based stroke research in Taiwan: past and future. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018004. doi: 10.4178/epih.e2018004.
9. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Suvorov A. Yu., Ginzburg M. L. Evaluation of longterm outcomes after stroke: results of the LIS-2 registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14(6):48-51. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург М.Л. Оценка отдаленных результатов наблюдения за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения: результаты регистра ЛИС-2. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(6):48-51]. doi: 10.15829/1728-8800-2015-6-48-51
10. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.V., Zagrebelyny A.V., Ginzburg M.L., Deev A.D. The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):51-5. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Деев А.Д. Основные факторы, влияющие на отдаленные исходы заболевания у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: результаты исследования ЛИС-2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):51-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-51-55.
11. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):18-24].
12. Sarfo F.S., Akassi J., Kyem G., et al. Long-Term Outcomes of Stroke in a Ghanaian Outpatient Clinic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(4):1090-1099. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.017.
13. Cabral N.L., Nagel V., Conforto A.B., et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *Int J Stroke*. 2018;174749301876390. doi: 10.1177/1747493018763906.
14. Samorodskaya I.V., Andreev E.M., Zaratyants O.V., et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. (In Russ.) [Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2017;9(2):15-24]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelyny – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Moisey L. Ginzburg – MD, PhD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Anna V. Fokina – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Elena V. Daniels – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Alexander D. Deev – PhD (Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Гинзбург Моисей Львович – д.м.н., зав. кардиологическим отделением, Люберецкая районная больница №2

Фокина Анна Валерьевна – врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Люберецкая районная больница №2

Даниэльс Елена Викторовна – врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Люберецкая районная больница №2

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.м.н., зав. лабораторией биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ