



Лапицкий Д.В.✉, Митьковская Н.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Диагностика хронической обструктивной болезни легких в контексте хронических респираторных заболеваний у лиц, умерших от сердечно-сосудистой патологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста – Лапицкий Д.В.; концепция, дизайн исследования, редактирование – Митьковская Н.П.

Подана: 16.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: lapitskiy1973@mail.ru

Резюме

Распространенность ХОБЛ колеблется от 1,7% в возрастном диапазоне 30–34 года до 23,1% у лиц в возрасте 75–79 лет. Распространенность ИБС меняется от 0,4% в возрастном диапазоне 30–34 года до 12,9% у лиц в возрасте 75–79 лет. Смертность от ССЗ превышает таковую от ХРЗ в 5,7 раза, смертность от ИБС превышает таковую от ХОБЛ в 3,7 раза. Поскольку распространенность ХОБЛ в популяции превышает распространенность ИБС и с возрастом увеличивается распространенность как ХОБЛ, так и ИБС, сочетание рассматриваемых заболеваний представляется вполне вероятным. Факт превышения смертности от ИБС над смертностью от ХОБЛ указывает на то, что лица с ХОБЛ имеют высокую вероятность умереть от ИБС. Пациенты с невыявленной своевременно ХОБЛ представляют значимый потенциал для улучшения долгосрочных результатов лечения, снижения смертности и затрат. Исследование аутопсийного материала может предоставить наиболее точные данные о качестве прижизненной диагностики ХОБЛ.

Цель. Оценка эффективности клинической диагностики ХРЗ, ХОБЛ у пациентов, умерших от ССЗ, на основе изучения протоколов аутопсии.

Материалы и методы. Объектом исследования явились пациенты, умершие в 2010–2012 гг. в г. Минске, Республика Беларусь, и подвергнутые патологоанатомическому исследованию. Ретроспективное исследование основывалось на изучении протоколов аутопсии пациентов. Всего проанализировано 8930 протоколов, из них в исследование включены 1165. Критерии включения: в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозе основной причиной смерти указаны ССЗ, ХРЗ, ХОБЛ. С целью морфологической верификации ХРЗ проводилась оценка описания гистологической картины легочной ткани в протоколах аутопсии.

Результаты. Медиана возраста лиц по всей выборке составила 73 года. Всего в посмертных эпикризах диагноз ХРЗ выставлен у 20,1% пациентов, диагноз ХОБЛ – у 7,9% пациентов. По результатам аутопсии диагноз ХРЗ установлен у 47,7% пациентов, диагноз ХОБЛ – у 7,1% пациентов. Процент выявленных на аутопсии ХРЗ (47,7%)



статистически значимо ($p < 0,001$) превышает процент установленных диагнозов ХРЗ в посмертных эпикризах (20,1%) и статистически значимо превышает ($p < 0,001$) процент распространенности ХРЗ, приведенный в литературе (18,3%). Процент ХОБЛ, установленный на аутопсии (7,1%), не отличается статистически значимо ($p = 0,33$) от процента ХОБЛ в посмертных эпикризах (7,9%), но статистически значимо ниже ($p < 0,001$) такового, приведенного в литературе (13,4%). Процент ХОБЛ как причины смерти, установленный на аутопсии (0,2%), также статистически значимо ниже ($p < 0,001$) такового, приведенного в литературе (5,7%). Процент ХОБЛ в структуре лиц с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ составил 14,9%, что также статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с процентом ХОБЛ в структуре ХРЗ (73,5%) согласно литературным данным. Клинический диагноз ХРЗ совпал с патологоанатомическим в 32,9%, клинический диагноз ХОБЛ – в 31,3% случаев. Отмечена низкая Se и высокая Sp клинической диагностики ХОБЛ и в целом ХРЗ. Гистологические признаки ППР выявлены у 53,2% умерших пациентов, признаки ПДП – у 40,4%, признаки ПСР – у 11,4%. Всего пациентов с гистологической картиной ХРЗ – 62,8%. По сочетанию показателей эффективности клиническая диагностика ХРЗ в наибольшей степени соответствует комбинации гистологических признаков ППР и ПДП. Патологоанатомический диагноз ХРЗ базируется на гистологических признаках ППР, ПДП и их комбинации.

Заключение. Учитывая значительную распространенность гистологических изменений легочной ткани, характерных для ХРЗ (62,8%), и признаков поражения дыхательных путей (40,4%), распространенность ХОБЛ (7,1%) следует считать заниженной. Проведенный анализ у пациентов, умерших от ССЗ, установил клиническую гиподиагностику как ХРЗ, так и ХОБЛ. Патологоанатомическая диагностика является высокоинформативным подходом в диагностике ХРЗ, однако не лишенным влияния человеческого фактора.

Ключевые слова: хронические респираторные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, клиническая и патологоанатомическая диагностика, гистологические изменения легочной ткани

Lapitsky D.✉, Mitkovskaya N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Context of Chronic Respiratory Diseases in People Who Died from Cardiovascular Pathology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, research design, literature review, collection and processing of material, writing of text – Lapitsky D.; concept, research design, editing – Mitkovskaya N.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: lapitskiy1973@mail.ru

Abstract

The prevalence of COPD ranges from 1.7% in the age range of 30–34 years to 23.1% in people aged 75–79 years. The prevalence of coronary heart disease varies from 0.4% in the age range of 30–34 years to 12.9% in people aged 75–79 years. Mortality from CVD exceeds that from CRD by 5.7 times, mortality from CHD exceeds that from COPD by 3.7 times. Since the prevalence of COPD in the population exceeds the prevalence of CHD and the prevalence of both COPD and coronary heart disease increases with age, a combination of the diseases under consideration seems quite likely. The fact that mortality from CHD exceeds mortality from COPD indicates that people with COPD have a high probability of dying from CHD. Patients with undiagnosed COPD present significant potential for improving long-term treatment outcomes, reducing mortality and costs. Examination of autopsy material can provide the most accurate data on the quality of lifetime diagnosis of COPD.

Purpose. To evaluate the effectiveness of clinical diagnosis of CRD, COPD in patients who died of CVD, based on the study of autopsy protocols.

Materials and methods. The object of the study were patients who died in 2010–2012 in Minsk, Republic of Belarus, and underwent pathologoanatomic examination. The retrospective study was based on the study of autopsy protocols of patients. A total of 8930 protocols were analyzed, of which 1165 were included in the study. Inclusion criteria: in the postmortem and/or pathologoanatomical diagnosis, the main cause of death was CVD, CRD, COPD. For the purpose of morphologic verification of CRD, the description of the histologic picture of lung tissue in autopsy protocols was evaluated.

Results. The median age of individuals in the whole sample was 73 years. In total, in postmortem epicrises the diagnosis of CRD was made in 20.1% of patients, the diagnosis of COPD – in 7.9% of patients. According to the results of autopsy, the diagnosis of CRD was established in 47.7% of patients, the diagnosis of COPD was established in 7.1% of patients. The percentage of CRD diagnosed at autopsy (47.7%) was statistically significantly ($p<0.001$) higher than the percentage of established CRD diagnoses in postmortem epicrises (20.1%), and statistically significantly higher ($p<0.001$) than the percentage of CRD prevalence reported in the literature (18.3%). The percentage of COPD identified at autopsy (7.1%) was not statistically significantly different ($p=0.33$) from the percentage of COPD in postmortem epicrises (7.9%), but statistically significantly lower ($p<0.001$)



than that reported in the literature (13.4%). The percentage of COPD as a cause of death identified at autopsy (0.2%) was also statistically significantly lower ($p<0.001$) than that reported in the literature (5.7%). The percentage of COPD in the structure of persons with autopsy diagnosis of CRD was 14.9%, which is also statistically significantly lower ($p<0.001$) compared to the percentage of COPD in the structure of CRD (73.5%) according to the literature data. The clinical diagnosis of CRD coincided with pathologic diagnosis in 32.9% and clinical diagnosis of COPD in 31.3% of cases. Low Se and high Sp of clinical diagnosis of COPD and, in general, CRD were noted. Histologic signs of LPL were detected in 53.2% of deceased patients, signs of RAL – in 40.4%, signs of VCL – in 11.4%. The total number of patients with histologic picture of CRD was 62.8%. According to the combination of performance indicators clinical diagnostics of CRD corresponds to the greatest extent to the combination of histologic signs of LPL and RAL. The pathologoanatomic diagnosis of CRD is based on histologic features of LPL, RAL and their combination.

Conclusion. Considering the significant prevalence of histologic changes in lung tissue characteristic of CRD (62.8%) and signs of airway damage (40.4%), the prevalence of COPD (7.1%) should be considered underestimated. The analysis performed in patients who died of CVD established clinical hypodiagnosis of both CRD and COPD. Pathologoanatomic diagnostics is a highly informative approach in the diagnosis of CRD, but it is not devoid of the influence of the "human factor".

Keywords: chronic respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease, clinical and pathologoanatomical diagnostics, histologic changes in lung tissue

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно проведенным в Институте измерений и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation, США) статистическим исследованиям, оценивавшим бремя заболеваний во всем мире в 2015–2017 гг., распространенность хронических респираторных заболеваний (ХРЗ) среди лиц старше 30 лет составляет 18,3%, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 23,5%, причем различия статистически не значимы ($z=0,48$; $p=0,49$). Процент хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в структуре ХРЗ составляет 73,5% [1–3]. Распространенность ХОБЛ колеблется от 1,7% в возрастном диапазоне 30–34 года до 23,1% у лиц в возрасте 75–79 лет, и в целом распространенность ХОБЛ среди всех людей в возрасте старше 30 лет составляет 13,4% [4–7]. Процент ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре ССЗ составляет 26,9%. Распространенность ИБС меняется от 0,4% в возрастном диапазоне 30–34 года до 12,9% у лиц в возрасте 75–79 лет, и в целом распространенность ИБС составляет 6,1% среди всех людей в возрасте старше 30 лет [8–10]. Из приведенных данных следует, что распространенность ХОБЛ превышает таковую ИБС в 2,3 раза, причем эта разница статистически значима ($z=3,9$; $p=0,048$).

При анализе смертности от изучаемых заболеваний выявлена иная ситуация. Смертность от ССЗ во всем мире в 2015–2017 гг. составила 233,1–285,5 случая на 100 000 человек, от ИБС – 116,9–142,1 случая на 100 000 человек. Процент ССЗ в структуре смертности от всех причин составил 36,1%. Процент ИБС в структуре смертности от всех причин составил 18,2%, а в структуре смертности от ССЗ – 51,5% [11–15]. Смертность от ХРЗ в период с 2015 по 2017 г. составила 51,4–61,0 случая

на 100 000 человек, от ХОБЛ – 42,2–51,7 случая на 100 000 человек. Процент ХРЗ в структуре смертности от всех причин составил 6,8%. Процент ХОБЛ в структуре смертности от всех причин составил 5,7%, а в структуре смертности от ХРЗ – 79,2% [12–15]. Смертность от ССЗ превышает таковую от ХРЗ в 5,7 раза (различия статистически значимы: $z=20,3$; $p<0,001$), смертность от ИБС превышает таковую от ХОБЛ в 3,7 раза (различия статистически значимы: $z=16,3$; $p<0,001$). Поскольку распространенность ХОБЛ в популяции превышает распространенность ИБС и с возрастом увеличивается распространенность как ХОБЛ, так и ИБС, сочетание рассматриваемых заболеваний представляется вполне вероятным. Факт превышения смертности от ИБС над смертностью от ХОБЛ указывает на то, что лица с ХОБЛ имеют высокую вероятность умереть от ИБС. Принимая во внимание вышеизложенное, следует оценить ХОБЛ и ИБС с позиций коморбидности.

Сочетание ХОБЛ и ИБС у одного человека объясняется общими факторами риска обоих заболеваний, таких как курение, процессы естественного старения, свободно-радикальное окисление, хронический воспалительный процесс, дисфункция эндокринной системы и эндотелия, хроническая гипоксемия, процесс образования фиброзной ткани [16, 17]. Обзоры и метаанализы, проведенные в последнее десятилетие, приводят данные о высоком относительном риске (ОР) ССЗ у пациентов с ХОБЛ (ОР=2,5). Обследование пациентов с ХОБЛ выявляло у них ИБС в диапазоне от 2,0 до 64,0%, ССЗ – в диапазоне от 13,0 до 70,0%. У пациентов с ИБС обследование выявляло ХОБЛ в диапазоне от 9,5 до 44,7% [18, 19]. У лиц с ХОБЛ отмечено повышение риска развития ИБС (ОР=2,3), смертельного исхода от ИБС (ОР=2,0) и ССЗ (ОР=1,5). На основании полученных данных высказано предложение рассматривать ХОБЛ в качестве фактора риска развития ИБС [20, 21]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости уделять особое внимание первичной и вторичной профилактике ССЗ у пациентов с ХОБЛ. В этой связи следует обратить внимание на качество диагностики ХОБЛ. Так, Jones R.C. et al. показали, что в когорте из 40 000 пациентов с ХОБЛ диагноз не был установлен своевременно в течение предшествующих 5 лет у 85,0% лиц [22]. Stållberg B. et al. проанализировали 27 394 электронные карты пациентов, зарегистрированных с диагнозом ХОБЛ за 11 лет в госпиталях Швеции. Исследователи установили, что 21,7% пациентов не соответствовали критериям диагноза ХОБЛ, у 0,3% пациентов диагноз ХОБЛ выставлен посмертно, 22,0% пациентов получали короткодействующие или пролонгированные бета-2 агонисты без официально установленного диагноза ХОБЛ, 70,0% пациентов в течение 2 лет до официального установления диагноза ХОБЛ перенесли хотя бы 1 обострение заболевания [23]. Пациенты с не выявленной своевременно ХОБЛ имеют менее выраженные нарушения внешнего дыхания и клинические симптомы, поэтому представляют значимый потенциал для улучшения долгосрочных результатов лечения, снижения смертности и затрат [24]. Исследование аутопсийного материала принято считать золотым стандартом диагностики причин смерти. Изучение результатов аутопсии может предоставить наиболее точные данные о качестве прижизненной диагностики ХОБЛ. Однако исследований, изучавших правильность установления причины смерти с оценкой качества оформления свидетельств о смерти, за последние 2 десятилетия в базах медицинской информации найдено всего 3. Наиболее масштабное из них представлено Drummond M.B. et al., которые изучали причины смерти пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование TORCH по оценке эффективности терапии ХОБЛ



тиотропия бромидом. Легочные причины смерти у пациентов с ХОБЛ установлены в 43,0%, сердечно-сосудистые причины смерти – в 28,1%. Указание на ХОБЛ приведено в 58,0% свидетельств о смерти, в 77,0% свидетельств о смерти у лиц, умерших от легочных причин, в 51,0% свидетельств о смерти у лиц, умерших от сердечно-сосудистых причин. Отмечено, что указание на ХОБЛ в свидетельствах о смерти тем ниже, чем больше у пациента сопутствующих заболеваний [25].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности клинической диагностики ХРЗ, ХОБЛ у пациентов, умерших от ССЗ, на основе изучения протоколов аутопсии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились пациенты, умершие в 2010–2012 гг. в г. Минске, Республика Беларусь, и подвергнутые патологоанатомическому исследованию в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро». Ретроспективное исследование основывалось на изучении протоколов аутопсии пациентов. Всего проанализированных протоколов – 8930. Расчет объема выборки для адекватного анализа проводился с помощью программы Epi InfoTM 7.2.5.0 с использованием следующих данных: уровень мощности 0,8; уровень значимости 0,05; объем исследуемой популяции 8930; ожидаемая частота эффекта 50,0%. Рассчитанный объем выборки с уровнем доверия 99,9% составил 966 пациентов. В итоге в исследование включены 1165 умерших пациентов.

Критерии включения: в исследование включены следующие пациенты:

- в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозах присутствовали формулировки «ХОБЛ», «хронический бронхит», «хронический обструктивный бронхит», «эмфизема»;
- в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозах основной причиной смерти указаны ССЗ, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ХРЗ, ХОБЛ.

Перечень заболеваний в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозах, с которыми пациенты включались в исследование:

- острый инфаркт миокарда (I21);
- повторный инфаркт миокарда (I22);
- другие формы ишемической болезни сердца (I24), а именно коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда (I24.0), другие формы острой ишемической болезни сердца (I24.8);
- хроническая ишемическая болезнь сердца (I25), а именно атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь (I25.0), атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (I25.2), ишемическая кардиомиопатия (I25.5), другие формы хронической ишемической болезни сердца (I25.8);
- легочная эмболия (I26);
- цереброваскулярные болезни (I60–I63), а именно: субарахноидальное кровоизлияние (I60), внутримозговое кровоизлияние (I61), другое нетравматическое кровоизлияние (I62), инфаркт мозга (I63);
- атеросклероз артерий конечностей (I70.2);
- болезни артерий, артериол и капилляров, а именно: аневризма и расслоение аорты (I71), другие формы аневризмы и расслоения (I72);

- острые сосудистые болезни кишечника (K55.0);
- простой и слизисто-гнойный хронический бронхит (J41);
- хронический бронхит неуточненный (J42);
- эмфизема (J43);
- другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J44).

С целью морфологической верификации ХРЗ проводилась оценка описания гистологической картины легочной ткани в протоколах аутопсии [26]. Описанные изменения распределялись по 3 группам: признаки поражения паренхимы (ППР), признаки поражения дыхательных путей (ПДП), признаки поражения сосудистого русла (ПСР).

К ППР относили следующие гистологически описанные признаки:

- аномально большие альвеолы, разделенные тонкими стенками (проксимальная ацинарная, панацинарная, дистальная ацинарная эмфизема), наличие булл;
- интерстициальный фиброз в междольковых перегородках, эмфизема вокруг очагов фиброза.

К ПДП относили следующие гистологические признаки:

- лимфогистиоцитарная (круглоклеточная) инфильтрация стенки бронха с ее утолщением, перибронхиальная инфильтрация, инфильтрация альвеолярных стенок, периваскулярная инфильтрация;
- наличие в просвете бронха воспалительного экссудата, содержащего десквамированный эпителий, изъязвления слизистой бронха и формирующуюся в таких местах грануляционную ткань, плоскоклеточную метаплазию эпителия стенки бронха; бронхоэктазы;
- бокаловидно-клеточная метаплазия подслизистых желез, гипертрофия бокаловидных клеток, слизистые пробки, обтурирующие просвет бронха; спазм бронха;
- склероз, гиалиноз, кальциноз стенки бронха, перибронхиальный склероз, склероз альвеолярных стенок, периваскулярный склероз;
- верификация гистиоцитов с черным или коричневым пигментом в стенках бронхов и/или альвеолах, отложение угольного пигмента в стенке бронха, лимфатических узлах, признаки антракоза.

К ПСР относили следующие гистологические признаки: гипертрофия и гиперплазия меди, гиперплазия интимы, склероз интимы артерий мышечного и эластического типов, гипертрофия правого желудочка.

Полученные данные обрабатывались с использованием программ Statistica 10.0 [27]. Возраст представлен посредством медианы и интерквартильной широты (ИШ). Для отражения структуры переменной рассчитывался процент с указанием в скобках числителя и знаменателя соответствующей дроби. Для сравнения процентов использовался критерий χ^2 или z-критерий, критерий значимости p. При этом процент представлялся с 95% доверительным интервалом (ДИ). Нулевая гипотеза об отсутствии разницы между процентами принималась в том случае, если критерий значимости p превышал 0,05. Проводилось изучение информативности клинической диагностики ХРЗ в сравнении с патологоанатомической, клинической диагностики ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (ПДП, ППР, ПСР), патологоанатомической диагностики ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани. Рассчитывались показатели, характеризующие качество диагностического подхода: чувствительность (Se), специфичность (Sp),



прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), точность (Accuracy) с указанием соответствующих 95% ДИ. Определялась площадь под кривой соотношения между Se и Sp (AUC и 95% ДИ) как один из наиболее информативных показателей качества диагностического подхода.

Для сравнения диагностических подходов между собой использован метод оценки согласованности измерений Блэнда – Алтмана. Для каждой пары измерений вычислялась их разность, находилась средняя величина и стандартное отклонение разности. В качестве измерений рассматривались показатели Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy и AUC, приведенные в процентах. Строилась диаграмма Блэнда – Алтмана: по оси X откладывалось среднее значение результатов соответствующих измерений, полученных в 2 сравниваемых диагностических подходах, а по оси Y – разность соответствующих измерений. На графике проводилась линия, соответствующая средней величине разности и ее 95% ДИ, а также 2 дополнительные линии (и их 95% ДИ), соответствующие средней разности плюс/минус $1,96 \times$ стандартное отклонение и обозначающие ожидаемый разброс разностей значений 2 измерений. Проводилась проверка статистической значимости отличия средней величины разности измерений, полученных в 2 сравниваемых диагностических подходах, от нуля с использованием одновыборочного t-критерия. Нулевая гипотеза об отсутствии преимуществ того или иного диагностического подхода принималась в том случае, если критерий значимости p превышал 0,05 и/или ДИ для средней величины разности измерений содержал ноль.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лица мужского пола составили 50,4% (587/1165), лица женского пола – 49,6% (578/1165). Медиана возраста мужчин на момент смерти составляла 69 лет (ИШ: 59–76 лет), медиана возраста женщин – 77 лет (ИШ: 70–83 года). Медиана возраста лиц по всей выборке составила 73 года (ИШ: 63–80 лет).

В табл. 1 приведены результаты клинической и патологоанатомической диагностики ХРЗ. Всего в посмертных эпикризах выставлено 408 клинических диагнозов ХРЗ у 234 умерших пациентов (20,1%; 234/1165). Диагноз эмфиземы (ЭМФ) легких установлен в 130 случаях (11,2%; 130/1165), диагноз пневмосклероза (ПНСК) – в 133 случаях (11,4%; 133/1165), диагноз хронического бронхита (ХБ) – в 52 случаях (4,5%; 52/1165), диагноз ХОБЛ – у 92 пациентов (7,9%; 92/1165), причем в 21 случае (1,8%; 21/1165) диагноз ХОБЛ сформулирован как основное заболевание. В 3 случаях (0,3%; 3/1165) установлен диагноз хронического обструктивного бронхита (ХОБ), в 5 случаях (0,4%; 5/1165) – диагноз бронхиальной астмы (БА), в 1 случае (0,01%; 1/1165) – диагноз хронической пневмонии.

По результатам аутопсии в патологоанатомических заключениях установлено 1209 диагнозов ХРЗ у 556 умерших пациентов (47,7%; 556/1165). Диагноз ЭМФ легких выставлен в 421 случае (36,1%; 421/1165), диагноз ПНСК – в 470 случаях (40,3%; 470/1165), диагноз ХБ – у 230 пациентов (19,7%; 230/1165), диагноз ХОБ – в 29 случаях (2,5%; 29/1165), диагноз БА – в 4 случаях (0,3%; 4/1165), диагноз хронического легочного сердца – в 4 случаях (0,3%; 4/1165). Диагноз ХОБЛ установлен в 83 случаях (7,1%; 83/1165), только у 2 пациентов (0,2%; 2/1165) диагноз ХОБЛ сформулирован как основное заболевание.

Процент выявленных на аутопсии ХРЗ (47,7%; 556/1165; 95% ДИ: 43,8–51,9%) статистически значимо ($\chi^2=324,5$; $p<0,001$) превышает процент установленных диагнозов ХРЗ в посмертных эпикризах (20,1%; 234/1165; 95% ДИ: 17,6–22,8%) и статистически значимо превышает ($z=26,0$; $p<0,001$) процент распространенности ХРЗ, приведенный в литературе (18,3%). Процент ХОБЛ, установленный на аутопсии (7,1%; 83/1165; 95% ДИ: 5,7–8,8%), не отличается статистически значимо ($\chi^2=0,9$; $p=0,33$) от процента ХОБЛ в посмертных эпикризах (7,9%; 92/1165; 95% ДИ: 6,4–9,7%), но статистически значимо ниже ($z=6,3$; $p<0,001$) такового, приведенного в литературе (13,4%). Процент ХОБЛ как причины смерти, установленный на аутопсии (0,2%; 2/1165; 95% ДИ: 0,02–0,6%), также статистически значимо ниже ($z=8,1$; $p<0,001$) такового, приведенного в литературе (5,7%). Процент ХОБЛ в структуре лиц с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ составил 14,9% (83/556; 95% ДИ: 11,9–18,5%), что также статистически значимо ниже ($z=5,1$; $p<0,001$) по сравнению с процентом ХОБЛ в структуре ХРЗ (73,5%) согласно литературным данным [10–13].

Клинический диагноз ЭМФ совпал с патологоанатомическим в 87 случаях, что составило 20,7% (87/421) относительно всех пациентов, у которых диагноз ЭМФ установлен на аутопсии, и 66,9% (87/130) относительно всех пациентов, у которых диагноз ЭМФ установлен клинически. Клинический диагноз ПНСК совпал с патологоанатомическим в 92 случаях, что составило 19,6% (92/470) относительно всех пациентов, у которых диагноз ПНСК установлен на аутопсии, и 69,2% (92/133) относительно всех пациентов, у которых диагноз ПНСК установлен клинически. Клинический диагноз ХБ совпал с патологоанатомическим в 22 случаях, что составило 9,6% (22/230);

Таблица 1
Результаты клинической и патологоанатомической диагностики ХРЗ (1165 человек)
Table 1
Results of clinical and pathologoanatomic diagnostics of chronic respiratory diseases (1165 people)

Диагноз	Клинический			Патологоанатомический			Сравнение	
	случай	%	95% ДИ, %	случай	%	95% ДИ, %	χ^2	p
ЭМФ	130	11,2 (130/1165)	9,3–13,3	421	36,1 (421/1165)	32,8–39,8	200,0	<0,001
ПНСКЗ	133	11,4 (133/1165)	9,6–13,5	470	40,3 (470/1165)	36,8–44,2	253,7	<0,001
ХБ	52	4,5 (52/1165)	3,3–5,9	230	19,7 (230/1165)	17,3–22,5	126,0	<0,001
ХОБЛ	92	7,9 (92/1165)	6,4–9,7	83	7,1 (83/1165)	5,7–8,8	0,54	0,46
ХОБЛ как основное заболевание	21	1,8 (21/1165)	1,1–2,8	2	0,2 (2/1165)	0,02–0,6	15,1	<0,001
ХОБ	3	0,3 (3/1165)	0,1–0,8	29	2,5 (29/1165)	1,7–3,6	20,4	<0,001
БА	5	0,4 (5/1165)	0,1–1,0	4	0,3 (4/1165)	0,1–0,9	0,17	0,68
Хроническое легочное сердце	0	–	–	4	0,3 (4/1165)	0,1–0,9	3,5	0,06
Хроническая пневмония	1	–	–	0	–	–	–	–
Всего пациентов	234	20,1 (234/1165)	17,6–22,8	556	47,7 (556/1165)	43,8–51,9	197,5	<0,001



Таблица 2
Эффективность клинической диагностики ЭМФ, ПНСКЗ, ХБ, ХОБЛ и ХРЗ по отношению к патологоанатомической диагностике (1165 человек)
Table 2
Effectiveness of clinical diagnosis of emphysema, pneumosclerosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and chronic respiratory diseases in relation to pathologoanatomic diagnosis (1165 people)

Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)					
	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
ЭМФ	20,7 (16,9–24,9)	94,2 (92,3–95,8)	66,9 (58,9–74,1)	67,7 (66,6–68,9)	67,6 (62,9–72,4)	0,57 (0,55–0,60)
ПНСКЛЗ	19,6 (16,1–23,5)	94,1 (92,1–95,7)	69,2 (61,3–76,1)	63,4 (62,2–64,5)	64,0 (59,5–68,8)	0,57 (0,54–0,60)
ХБ	9,6 (6,1–14,1)	96,8 (95,5–97,8)	42,3 (30,1–55,5)	81,3 (80,6–82,0)	79,6 (74,5–84,9)	0,53 (0,51–0,56)
ХОБЛ	31,3 (21,6–42,4)	93,9 (92,3–95,3)	28,3 (21,0–36,9)	94,7 (93,9–95,4)	89,4 (84,1–95,0)	0,63 (0,60–0,65)
ХРЗ	32,9 (29,0–37,0)	91,6 (89,1–93,7)	78,2 (72,9–82,7)	59,9 (58,4–61,4)	63,6 (59,1–68,4)	0,62 (0,59–0,65)

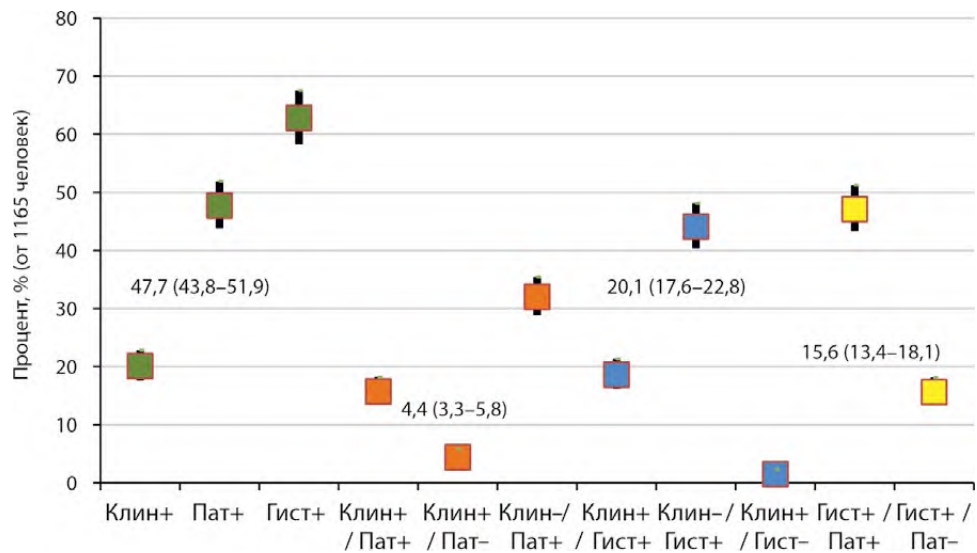


Рис. 1. Результаты клинический и патологоанатомической диагностики ХРЗ (1165 человек), проценты (95% ДИ)
Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ.

Fig. 1. Results of clinical and pathologoanatomic diagnosis of chronic respiratory diseases (1165 people), percent (95% CI)
Note: Clin+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established clinically; Pat+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established on autopsy; Hist+ – histologic changes in lung tissue characteristic of chronic respiratory disease were present.

Таблица 3
Эффективность клинической диагностики ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (1165 человек)
Table 3
Effectiveness of clinical diagnosis of chronic respiratory diseases in relation to histologic changes in lung tissue (1165 people)

Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)					
	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
Клин+/ Гист+	29,7 (26,4–33,1)	96,1 (93,8–97,7)	92,7 (88,8–95,4)	44,8 (43,5–46,0)	54,4 (50,3–58,8)	0,63 (0,60–0,66)
Клин+/ ПДП+	32,1 (27,9–36,5)	88,0 (85,4–90,4)	64,5 (58,8–69,8)	65,6 (64,1–67,1)	65,3 (60,8–70,1)	0,60 (0,57–0,63)
Клин+/ ППР+	30,3 (26,7–34,1)	91,6 (88,9–93,8)	80,3 (75,2–84,7)	53,6 (52,2–55,0)	59,0 (54,6–63,6)	0,61 (0,58–0,64)
Клин+/ ПСР+	34,6 (26,6–43,3)	81,8 (92,3–95,3)	19,7 (15,8–24,2)	90,7 (89,5–91,7)	76,4 (71,5–81,6)	0,58 (0,55–0,61)
Клин+/ ПДП+ ППР+	34,0 (29,2–39,1)	86,3 (83,7–88,6)	53,0 (13,8–21,9)	91,2 (90,1–92,2)	76,4 (71,5–81,6)	0,57 (0,55–0,60)
Клин+/ ПДП+ ПСР+	33,3 (25,1–42,4)	81,5 (79,0–83,8)	17,5 (12,4–20,0)	93,4 (92,4–94,3)	74,9 (70,0–80,0)	0,60 (0,57–0,63)
Клин+/ ППР+ ПСР+	37,8 (28,2–40,1)	81,5 (79,1–85,8)	15,8 (12,4–20,0)	93,4 (92,4–94,3)	74,9 (70,0–80,0)	0,60 (0,57–0,63)
Клин+/ ПДП+ ППР+ ПСР+	33,2 (28,5–38,0)	86,6 (84,0–88,9)	56,0 (50,3–61,5)	71,6 (70,1–73,1)	68,5 (63,8–73,4)	0,60 (0,57–0,63)

Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ; ПДП+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ПДП; ППР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ППР; ПСР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для поражения ПСР.

95% ДИ: 6,0–14,6) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХБ установлен на аутопсии, и 42,3% (22/52; 95% ДИ: 26,5–64,1%) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХБ установлен клинически. Клинический диагноз ХОБЛ совпал с патологоанатомическим в 26 случаях, что составило 31,3% (26/83) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХОБЛ установлен на аутопсии, 28,3% (26/92) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХОБЛ установлен клинически, а также 4,6% (26/556; 95% ДИ: 3,1–6,9%) относительно лиц с установленным диагнозом ХРЗ на аутопсии. Клинический диагноз ХРЗ совпал с патологоанатомическим в 183 случаях, что составило 32,9% (183/556) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХРЗ установлен на аутопсии, и 78,2% (183/234) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХРЗ установлен клинически. Процент лиц с совпавшими клиническим и патологоанатомическим диагнозами ХРЗ (183 человека) в общей группе пациентов (1165 человек) составил 15,7% (183/1165), ХОБЛ – 2,2% (26/1165). У 373 пациентов из 556 человек (67,1%) с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ этот диагноз установлен только на аутопсии. Пациентов с ХОБЛ с установленным диагнозом только на аутопсии было 57 человек, что составило 10,3% (57/556) относительно лиц



с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ и 15,3% (57/373) относительно пациентов с установленным диагнозом ХРЗ только на аутопсии. У 51 пациента из 1165 человек (4,4%) диагноз ХРЗ установлен только клинически, без патологоанатомического подтверждения. Пациенты с ХОБЛ в эту категорию не вошли. На основании полученных данных произведен расчет показателей эффективности клинической диагностики (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC) ЭМФ, ПНСК, ХБ, ХОБЛ и ХРЗ по отношению к патологоанатомической диагностике (табл. 2). Следует отметить низкую Se и высокую Sp клинической диагностики ЭМФ, ПНСК, ХБ, ХОБЛ и в целом ХРЗ. Наибольшая точность клинической диагностики отмечена для ХОБЛ (Accuracy 89,4%; AUC 0,63).

При анализе гистологической картины легочной ткани признаки ППР выявлены у 53,2% (620/1165) умерших пациентов. Признаки ПДП установлены у 40,4% (471/1165) лиц. Признаки ПСР описаны в 11,4% (133/1165) случаев. Всего пациентов с гистологической картиной ХРЗ – 731 из 1165 включенных в исследование (62,8%). У 217 (18,6%; 217/1165) пациентов с клиническим диагнозом ХРЗ выявлены характерные для ХРЗ гистологические изменения в легочной ткани.

Пациенты, у которых описана гистологическая картина ХРЗ, но не выставлен клинический диагноз ХРЗ, составили 514 человек из 1165 (44,1%). Установленный

Таблица 4
Эффективность постановки патологоанатомического диагноза ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (1165 человек)

Table 4
Effectiveness of pathologoanatomic diagnosis of chronic respiratory diseases in relation to histologic changes in lung tissue (1165 people)

Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)					
	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
Пат+/Гист+	75,1 (71,8–78,2)	98,4 (96,7–99,3)	98,7 (97,4–99,4)	70,1 (67,4–72,7)	83,6 (78,6–89,2)	0,87 (0,85–0,89)
Пат+/ПДП+	79,2 (75,2–82,8)	73,6 (70,2–76,9)	67,1 (64,1–69,9)	83,9 (81,3–86,2)	75,9 (71,0–81,1)	0,76 (0,74–0,79)
Пат+/ППР+	76,8 (73,2–80,0)	85,3 (87,1–88,2)	85,6 (82,9–88,0)	76,4 (73,6–78,0)	80,7 (75,6–86,0)	0,81 (0,79–0,83)
Пат+/ПСР+	76,7 (68,6–83,6)	56,0 (52,9–59,1)	18,3 (16,7–20,2)	94,9 (93,2–96,2)	49,8 (45,8–54,0)	0,66 (0,64–0,69)
Пат+/ ПДП+ ППР+	82,2 (77,9–86,0)	68,0 (64,6–71,2)	54,0 (51,2–56,7)	89,3 (87,0–91,3)	72,5 (67,6–77,5)	0,75 (0,73–0,78)
Пат+/ ПДП+ ПСР+	79,7 (71,5–86,4)	56,1 (53,0–59,1)	17,6 (16,1–19,3)	95,9 (94,3–97,1)	58,5 (54,2–63,1)	0,68 (0,65–0,71)
Пат+/ ППР+ ПСР+	84,7 (76,0–91,2)	55,7 (52,6–58,7)	14,9 (13,6–16,3)	97,5 (96,1–98,4)	58,1 (53,8–62,7)	0,70 (0,68–0,73)
Пат+/ ПДП+ ППР+ ПСР+	80,8 (76,5–84,5)	69,2 (65,8–72,5)	57,4 (54,5–60,2)	87,5 (85,1–89,6)	73,1 (68,3–78,2)	0,75 (0,72–0,78)

Примечание: Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ; ПДП+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ПДП; ППР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ППР; ПСР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для поражения ПСР.

Таблица 5
Разница показателей эффективности клинической, патологоанатомической диагностики ХРЗ между собой и по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (1165 человек)
Table 5
Difference in clinical, pathologoanatomic diagnostic performance of chronic respiratory diseases between each other and in relation to histologic changes in lung tissue (1165 people)

№	Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)											
		Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy		AUC					
1	Пат+/ Гист+	75,1 (71,8–78,2)	98,4 (96,7–99,3)	98,7 (97,4–99,4)	70,1 (67,4–72,7)	83,6 (78,6–89,2)		0,87 (0,85–0,89)					
2	Клин+/ Гист+	29,7 (26,4–33,1)	96,1 (93,8–97,7)	92,7 (88,8–95,4)	44,8 (43,5–46,0)	54,4 (50,3–58,8)		0,63 (0,60–0,66)					
3	Клин+/ Пат+	32,9 (29,0–37,0)	91,6 (89,1–93,7)	78,2 (72,9–82,7)	59,9 (58,4–61,4)	63,6 (59,1–68,4)		0,62 (0,59–0,65)					
Разница		Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy		AUC					
1–2		45,4 (52,8–0,38)	2,3 (0,6–4,1)	6,0 (4,0–8,2)	25,3 (20,3–30,1)	29,2 (24,6–33,6)		0,24 (0,20–0,28)					
1–3		42,2 (50,5–33,9)	6,8 (4,4–9,5)	20,5 (17,1–24,2)	10,2 (5,0–15,4)	20,0 (15,2–24,8)		0,25 (0,20–0,30)					
2–3		–3,2 (–2,9...–9,4)	4,5 (1,9–7,4)	14,5 (10,6–18,5)	–15,1 (–9,6...–20,5)	–9,2 (–3,8...–14,5)		0,01 (–4,3...+6,3)					
Критерии значимости		χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p
1–2		301,8	<0,001	7,2	0,007	32,0	<0,001	95,6	<0,001	145,6	<0,001	112,0	<0,001
1–3		229,1	<0,001	33,7	<0,001	145,3	<0,001	14,6	<0,001	67,2	<0,001	108,7	<0,001
2–3		1,5	0,2	11,6	<0,001	56,6	<0,001	28,8	<0,001	11,0	<0,001	0,14	0,7

Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ.

клинический диагноз ХРЗ без соответствующего гистологического подтверждения выявлен у 17 человек из 1165 (1,5%). У 549 пациентов из 1165 (47,1%) с установленным патологоанатомическим диагнозом ХРЗ описана соответствующая гистологическая картина. У 182 пациентов из 1165 (15,6%) описанная гистологическая картина ХРЗ не нашла отражения в патологоанатомическом диагнозе. В 7 случаях патологоанатомический диагноз ХРЗ установлен без характерной гистологической картины (0,6%; 7/1165). Результаты сравнения клинической и патологоанатомической диагностики ХРЗ представлены на рис. 1.

На основании полученных данных произведен расчет показателей эффективности клинической и патологоанатомической диагностики (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC) ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани, характерным для ХРЗ (табл. 3). Следует отметить низкую Se и высокую Sp клинической диагностики относительно гистологических изменений. По сочетанию полученных показателей эффективности клиническая диагностика ХРЗ в наибольшей степени соответствует комбинации гистологических признаков ППР и ПДП (Accuracy 76,4%; AUC 0,57).

Показатели эффективности патологоанатомической диагностики ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани, характерных для ХРЗ (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC), представлены в табл. 4. Патологоанатомический диагноз ХРЗ

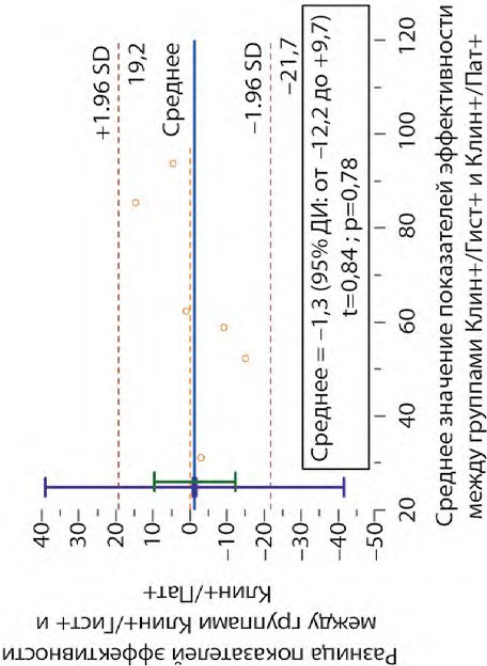
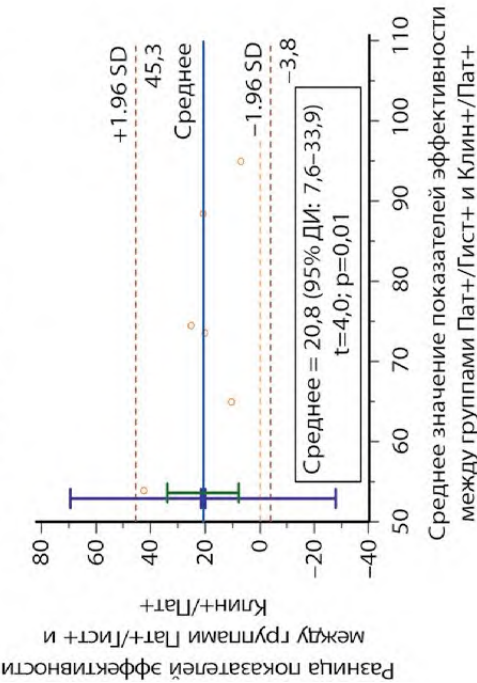
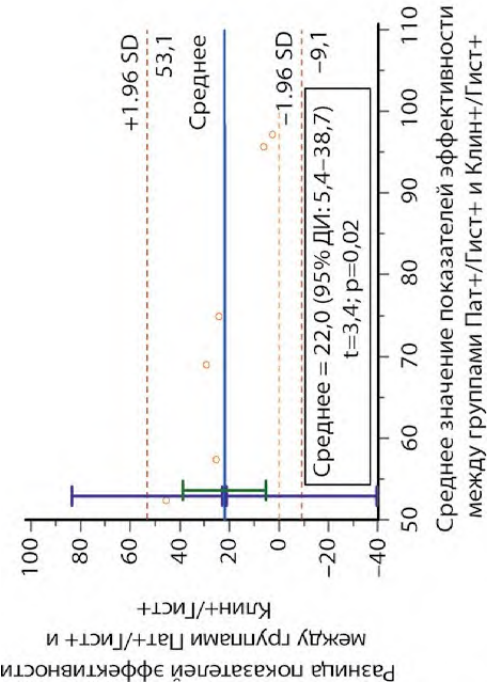


Рис. 2. Сравнение клинической, патологоанатомической диагностики ХРЗ между собой и по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани по методу Блэнда – Алтмана

Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ.

Fig. 2. Comparison of clinical, pathologoanatomic diagnosis of chronic respiratory diseases among themselves and in relation to histologic changes in lung tissue according to the Bland – Altman method

Note: Clin+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established clinically; Pat+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established on autopsy; Hist+ – histologic changes in lung tissue characteristic of chronic respiratory disease were present.

в наибольшей степени базируется на гистологических признаках ППР (Accuracy 80,7%; AUC 0,81), признаках ПДП (Accuracy 75,9%; AUC 0,76), комбинации признаков ПДП и ППР (Accuracy 72,5%; AUC 0,75).

В табл. 5 приведены показатели эффективности (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC) и их разница при сравнении клинической, патологоанатомической диагностики ХРЗ между собой и по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани. Наличие нескольких показателей эффективности и разнонаправленность их изменений требует применения универсального подхода для оценки информативности клинической и патологоанатомической диагностики.

На рис. 2 приведены диаграммы Блэнда – Алтмана, построенные на основе данных, приведенных в табл. 5, и обобщающие разнонаправленность их изменений. Средняя величина разности показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно патологоанатомической диагностики (Клин+/Пат+), и показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Клин+/Гист+), составила –1,3 (95% ДИ: –12,2...–9,7; $t=0,84$, $p=0,78$). Средняя величина разности показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно патологоанатомической диагностики (Клин+/Пат+), и показателей эффективности, характеризующих патологоанатомическую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Пат+/Гист+), составила 20,8 (95% ДИ: 7,6–33,9; $t=4,0$, $p=0,01$). Средняя величина разности показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Клин+/Гист+), и показателей эффективности, характеризующих патологоанатомическую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Пат+/Гист+), составила 22,0 (95% ДИ: 5,4–38,7; $t=3,4$, $p=0,02$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В посмертных эпикризах лиц, умерших от ССЗ, клинические диагнозы ХРЗ выставались в 20,1% случаев. По данным аутопсии диагнозы ХРЗ выставлены в 47,7% случаев, что значительно превышает процент клинических диагнозов (20,1%), а также процент распространенности ХРЗ в общей популяции (18,3%) по данным литературы. Уже на основании полученных данных ожидается высокая распространенность ХОБЛ среди лиц, умерших от ССЗ. Однако клинический диагноз ХОБЛ в посмертных эпикризах выставлялся в 7,9% случаев, а на аутопсии – в 7,1% случаев, что значительно ниже по сравнению с распространенностью ХОБЛ в общей популяции (13,4%) по данным литературы. Как причина смерти ХОБЛ установлена в 0,2% случаев, что также существенно ниже соответствующего показателя в популяции (5,7%). Также в данном исследовании установлено, что в структуре ХРЗ доля ХОБЛ (14,9%) значительно ниже, чем в популяции (73,5%). При этом гистологические признаки ХРЗ выявлены у 62,8% умерших от ССЗ пациентов, а ПДП установлены у 40,4% из них. Учитывая полученные данные, распространенность ХОБЛ, установленную на уровне 7,1% у лиц, умерших от ССЗ, следует считать заниженной.

Проведенный анализ установил значительную клиническую гиподиагностику ХРЗ, в том числе ХОБЛ. Не только процент установленных диагнозов ХРЗ (20,1%) значительно меньше такового, установленного на аутопсии (47,7%), но и процент



совпадения клинического диагноза ХРЗ с патологоанатомическим составил 32,9%. Для ХОБЛ данные показатели 7,9 и 31,3% соответственно.

Патологоанатомическая диагностика, основанная на анализе гистологических изменений в органах дыхания, является высокоинформативным подходом с высокими чувствительностью и специфичностью в диагностике ХРЗ, однако не лишенным влияния человеческого фактора. Так, 1,5% диагнозов ХРЗ на аутопсии выставлены без гистологического подтверждения, характерные для ХРЗ гистологические изменения в органах дыхания у 15,6% лиц не нашли отражения в патологоанатомическом диагнозе. Поскольку диагноз ХОБЛ является, прежде всего, клиническим, требующим последующего морфологического подтверждения [28], он не может достоверно устанавливаться только с применением патоморфологического подхода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–1602.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–1858.
4. Adenloye D, Song P, Zhu J, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447–458.
5. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585–596.
6. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, Hill C, Smith E, Carson-Chahhoud K, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022;378. doi: 10.1136/bmj-2021-069679
7. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015;385:549–562.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
9. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Glob Health Metr*. 2016;388:1459–1544.
10. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Glob Health Metr*. 2017;390:1151–1210.
11. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Glob Health Metr*. 2018;392:1736–1788.
12. James SL, Abate D, Abate KH, et al. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6227606/bin/mmc2.pdf> (accessed May 18, 2023).
13. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37:3232–45.
14. Bolotova EV, Komissarova IM. Gender-age associations of risk factors for cardiovascular diseases in patients with coronary heart disease. *Preventive Medicine*. 2017;66:68–75.
- 15.
16. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25.
17. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Chazan R. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: results of a national multicenter research project. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):319–24.
18. Jo YS. Long-term outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Tuberc Respir Dis*. 2022;85(4):289–301.
19. Grigoryeva NY, Zhdanova IA, Il'ina NN, Zakharova IN. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2019;11:44–7.
20. Roversi S, Fabbri LM. Lung and heart interaction: chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *G Ital Cardiol*. 2018;19(3):1153–60.
21. Wang JJ, Xu XF, Li JJ, Luo G, Huang K. Risk of coronary heart disease in people with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2939–44.

22. Aisanov Z, Khaltayev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patient. *J Thorac Dis.* 2020;12:2791–802.
23. Jones RC, Price DB, Ryan D, Sims EJ, von Ziegenweidt J, Mascarenhas L, et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med.* 2014;2(43):267–76.
24. Ställberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Lisspers K, Telg G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):38–45.
25. Johnson KM, Bryan S, Majumdar SR, Bowes AC, Whitehurst DG. Characterizing undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018;19(26):1–11.
26. Drummond MB, Kirk GD, McCormack MC, Wise RA, Graham NMH. Accuracy of death certificates in COPD: analysis from the TORCH trial. *J Chronic Obstruct Pulm Dis.* 2010;7:179–85.
27. Berg K, Wright JL. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1423–8.
28. Halafyan AA. *Statistica 6. Mathematical statistics with elements of probability theory.* M.: Binom; 2010. 496 p.
29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report) [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 22]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf.