



## АКТУАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.233-002

### КЛАССИФИКАЦИЯ ХОБЛ В АСПЕКТЕ GOLD (2007, 2011-2014): ОТ СТАДИИ ДО ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

### CLASSIFICATION OF COPD IN THE ASPECT OF GOLD (2007, 2011-2014): FROM THE STAGE TO GROUP MEMBERSHIP

**Э.М. Ходош<sup>1</sup>, О.А. Ефремова<sup>2</sup>**  
**E.M. Hodosh<sup>1</sup>, O. A. Efremova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования  
61176 Харьков, Корчагинцев, 58

Харьковская городская клиническая больница №13  
61112 Харьков, проспект Гагарина, 137

<sup>2</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>1</sup>Kharkov medical academy of postdegree education  
61176 Kharkov, Korchagintsev, 58

Kharkov city clinical hospital No. 13  
61112 Kharkov, Gagarin Avenue, 137

<sup>2</sup>Belgorod National Research University  
308015, Belgorod, Pobedy St., 85

e-mail: gen\_khodosh@mail.ru

*Ключевые слова:* классификация, ХОБЛ, ограничение воздушного потока, стадия, группы  
*Key words:* classification, COPD, airflow limitation, stage, group of patients.

*Резюме.* В статье показано, что в клинике хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) классификация не статична и не предшествует тому или иному открытию её клинической картины, а наоборот, тесно связана с ней. Лучшие классификации способствуют более глубокому пониманию изучаемой патологии и новые клинические факты меняют наш способ классификации болезней. Однако клиника не начинается с фактов, она начинается с выявления проблемы. То есть, исходный уровень клинической деятельности – поиск проблемы, наблюдение фактов, адекватных ей и классификация этих фактов в связную систему.

Наиболее важным недостатком всех исследований по обоснованию классификации ХОБЛ является то, что они основаны на ретроспективных или, в лучшем случае, апостериорных анализах ранее собранных данных и это самое правдоподобное объяснение их расхождений. Несмотря на те или иные недостатки, эти исследования привнесли актуальную информацию в новую классификационную систему, предложенную документами GOLD 2011-2014 и они поддерживают необходимость многомерного оценивания каждого отдельного пациента с ХОБЛ.

*Summary.* The article shows that the clinic with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) classification is not static and is not preceded by one or another of its opening of the clinical picture, but on the contrary, is closely connected with it. Top classifications contribute to a better understanding of the study of pathology and new clinical evidence change our way of classifying diseases. However, the clinic does not start with the facts; it begins with the identification of problems. That is, the initial level of clinical activity is to find the problem, to observe the facts, and to classify these facts into a coherent system.

The most important shortcoming of all the studies to substantiate the classification of COPD is that they are based on retrospective or, at best, a post-hoc analysis of previously collected data and is the most plausible explanation of their differences. Despite those or other defects, the study brought relevant information to the new classification system, proposed by the GOLD documents in 2011-2014 bienniums. And they support the need for multidimensional assessment of each individual patient with COPD based co morbidity.

В данной статье, мы покажем, что в клинике хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) классификация не статична и не предшествует тому или иному открытию её клинической картины, а наоборот, тесно связана с ней. Лучшие классификации способствуют



более глубокому пониманию изучаемой патологии и, в свою очередь, новые клинические факты меняют наш способ классификации болезней. Однако клиника не начинается с фактов, она начинается с выявления проблемы. То есть, исходный уровень клинической деятельности – поиск проблемы, наблюдение фактов, адекватных ей и классификация этих фактов в связанную систему.

В то же время, проблема классификации фактов аналогична проблеме их отбора, что зависит, прежде всего, от наших взглядов на конкретную патологию. Более того, упорядочение фактов и выявление тех или иных закономерностей, основывается на прошлых, порой субъективных знаниях и опыте. И в независимости от базовых знаний, отбор фактов, чаще всего, происходит в соответствии с критериями их важности, то есть когда определённые явления мы принимаем во внимание, а другие – нет. В этом выборе есть элемент риска. Но способа обойти эту трудность не существует, за исключением изучения и строгого соблюдения нозологического консенсуса.

Первый рекомендательный документ (консенсус) по хронической обструктивной болезни лёгких в виде глобальной инициативы (“Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD”) ( GOLD) опубликован в 2001 г. С тех пор ежегодно печатается его обновленная информация, но два кардинальных изменения, касающиеся классификации ХОБЛ, вошли в издания 2007 г. и в 2011 г. [Белевский, 2012].

Фундаментом классификации ХОБЛ 1977 г. явилось исследование Ч. Флетчера (Ch. Fletcher) и соавт., благодаря которому диагностическое значение стали придавать снижению объёма форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), зависящему, по мнению авторов, от длительности курения [Флетчер, 1998; Fletcher, 1977]. То есть, ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> у продолжающих курить пациентов, подверженных воздействию никотина, составило 60 мл/год. В то же время, у здорового человека, не курящего и не подверженного воздействию никотина, снижение ОФВ<sub>1</sub> оказалось – 30 мл/год (такое же как и при отказе курения в 45 лет). В результате основное внимание стали уделять снижению ОФВ<sub>1</sub>, что, собственно, и отразило классификационную идеологию, GOLD 1977 г. (рис. 1).

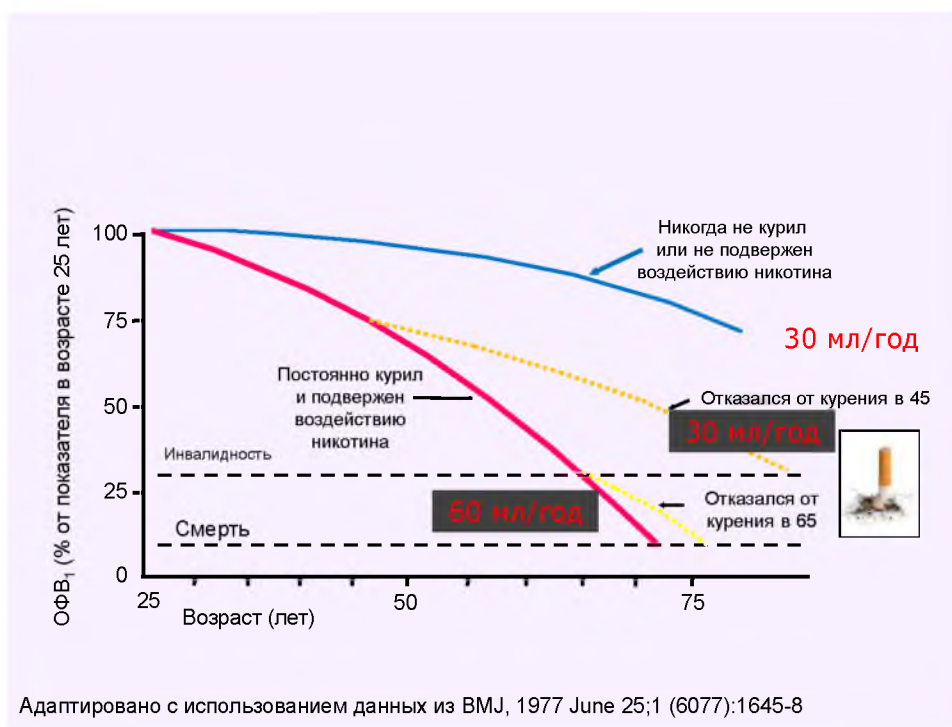


Рис. 1. Снижение ОФВ<sub>1</sub>, измеряемого в мл/год и коррелирующее с длительностью курения.  
Fig. 1. Reducing of FEV<sub>1</sub> measured in ml / year, and correlated with the duration of smoking.

Таким образом, важным направлением рекомендаций GOLD, 1977 г. явилась простая, интуитивная система оценки тяжести ХОБЛ, а система классификации тяжести стала основываться на ОФВ<sub>1</sub> и называться системой стадийности, так как в то время считалось, что у большинства пациентов прогрессирование заболевания ведёт к увеличению степени



ограничения воздушного потока. В то же время, стало больше известно и о многих характеристиках различных стадий ХОБЛ, – например, о риске развития обострения, прогрессировании заболевания, госпитализации и смерти.

И, действительно, в ряде клинических исследований было подтверждено, что ОФВ<sub>1</sub> значительно снижается при отсутствии адекватной терапии, то есть является индикатором стадийности или необратимого прогрессирования ХОБЛ (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub>, наблюдаемое в крупномасштабных клинических исследованиях ХОБЛ**  
**The annual decline in FEV<sub>1</sub> observed in large-scale clinical studies of COPD**

Исследование (Продолжительность) (порядок по году публикации)	Текущие курильщики	Исходный ОФВ <sub>1</sub> % от должного	Исследуемый лекарственный препарат	Ежегодное снижение ОФВ <sub>1</sub> (мл/год)		
				Исследуемый лекарственный препарат	Только плацебо	Плацебо*
EUROSCOP (3 года) <sup>1</sup>	100%	~ 79%	Будесонид	57	69	-
ISOLDE (3 года) <sup>2</sup>	36 – 39%	~ 50%	Флутиказона пропионат	50	59	-
LHS II (3,3 года) <sup>3</sup>	90%	~ 68%	Триамцинолон	44	47	-
BRONCUS (3 года) <sup>4</sup>	41- 51%	~ 57%	N-ацетилцистеин	54	47	-
TORCH (3 года) <sup>5</sup> Ретроспективный анализ	43%	~ 48%	Салметерол/Флутиказона пропионат/Комбинация САЛМ/ФП	42/42/39	55	-
UPLIFT (4 года) <sup>6</sup>	30%	~ 47%	Тиотропий + Другие лекарственные средства	40	-	42

\* Разрешён приём других лекарственных средств

**Ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> зависит от тяжести ХОЗЛ, от лечения и % курильщиков, но сравнение результатов различных исследований провести затруднительно**

1 – Pawels et al; NEJM; 1999; 340; 1948-1953      4 – Decramer et al; Lancet; 2005; 365; 1552-1560  
 2 – Burge et al; BMJ; 2000; 320; 1297      5 – Celli et al; AJRCCM; 2008; 178; 332-338  
 3 – LHS; NEJM; 2000; 343(26); 1902-9      6 – Decramer et al; Lancet; 2009; 374; 1171-8

Однако индивидуальный уровень ОФВ<sub>1</sub> оказался недостаточно надежным показателем выраженности одышки, ограничения физической активности и нарушения общего состояния здоровья. Например, исследование ECLIPSE (2011) показало, что в течение 3-х лет наблюдения у 817 больных ХОБЛ (38%) скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> составляла ≥40 мл/год, у 676 (31%) – от 20 до 40 мл/год. У 492 больных (23%) лёгочная функция оставалась практически стабильной. В целом её колебания составили – от +20 до – 20 мл/год. Но наиболее интересные данные были получены в отношении 178 (8%) больных ХОБЛ, у которых в течение 3-х летнего наблюдения ОФВ<sub>1</sub> возрастал более чем на 20 мл/год [Vestbo, 2008].

В связи с этим в пересмотре GOLD 2011 г. предложено: 1) отказаться от стадийности ХОБЛ, а разделение по ОФВ<sub>1</sub> называть степенями тяжести бронхиальной обструкции; 2) разделить пациентов на четыре группы в зависимости от выраженности симптомов и прогноза обострений в будущем, предлагая медикаментозное лечение для каждой группы; 3) симптомы оценивать по тесту САТ и шкале одышки mMRC (Dyspnea Scale); 4) прогноз обострений делать на основании оценки предыдущих обострений и тяжести бронхиальной обструкции. Признавая несомненную пользу более пристального внимания к симптомам и риску обострений, а также модификации лечения в зависимости от этих показателей, следует отметить, что ряд предлагаемых изменений потребовало обсуждения и адаптации к отечественным условиям, так как применение предлагаемой классификации может быть довольно сложным в повседневной деятельности терапевтов и врачей общей практики при дефиците времени, выделяемого на прием больного [Белевский, 2012].

Итак, основным изменением в докладе GOLD, 2011 года было внедрение новой классификации больных с ХОБЛ, классифицированных по 4-м категориям или группам (А, В, С, D). То есть, в данном Пересмотре была разработана классификация, основанная на интегральной (многокомпонентной) оценке тяжести больных ХОБЛ, учитывающая не только



степень тяжести бронхиальной обструкции по показателям спирометрии, но и клинические данные пациента: количество обострений ХОБЛ за предыдущий год и выраженность клинических симптомов (одышки) по шкале Medical Research Council Scale Dyspnea Scale (mMRC) и оценочного теста (CAT) [Наказ МОЗ України, 2013; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких, 2014; Айсанов, 2012].

Отказ экспертов комитета в программе GOLD 2011 г. от термина «Стадия», связан с тем, что этот показатель основан только на значении  $ОФВ_1$  и предполагает неминуемое прогрессирование, а не регресс клинической ситуации и, в целом, недостаточно адекватный для характеристики тяжести заболевания. Последние исследования показали, что стадийность имеется далеко не во всех случаях заболевания. Доказательств для существования стадий ХОБЛ (необратимого перехода одной стадии в другую при современной терапии) не существует. Вместе с тем, значения  $ОФВ_1$  остаются актуальными, так как отражают степень (от легкой – I степени до крайне тяжелой – IV степени) тяжести ограничения скорости воздушного потока и их используют в комплексной оценке больных ХОБЛ. Более того, GOLD, 2011 г. предложил не указывать в классификации наличие дыхательной недостаточности, то есть для оценки тяжести ХОБЛ достаточна степень ограничения воздушного потока.

Безусловно, врач использует свои знания и опыт, чтобы в ходе обследования больного получить подробную информацию, оценивая и развивая её во времени для своевременного изменения лечения. Когда лечение осуществляется по точным правилам (стандартам), принятыми в международном масштабе, то и обратная информация, полученная от больного, должна быть унифицирована. В этом суть создания различных вопросников, оценивающих состояние больного и контроль его заболевания [Ходош, 2008].

Известно, что «золотым» стандартом оценки влияния симптомов на качество жизни служат результаты респираторного вопросника Госпиталя Святого Георгия (SGRQ), то есть его шкалы «симптомов». В то же время, в клинической практике нашёл более широкое применение оценочный тест CAT [Наказ МОЗ України, 2013; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких, 2014].

В GOLD 2013 г. расширена оценка симптомов за счет использования шкалы CCQ (Clinical COPD Questionnaire), позволяющей объективизировать симптомы как за один день, так и за последнюю неделю и дать им не только качественную, но и клиническую характеристику [Наказ МОЗ України, 2013].

Итак, больные были классифицированы на четыре группы (A, B, C и D), на основании изменений шкалы Медицинского (M) Исследовательского (R) Совета (C) (mMRC) или на основании (C) Оценочного (A) Теста (T) (CAT), а в пересмотре 2013 года включена Клиническая Анкета COPD (CCQ). Более того, пациенты дополнительно классифицировались в соответствии с опасностью будущих событий (обострений, госпитализаций или смерти) в группах с низким уровнем риска (группы A и B) и высоким уровнем риска (группы C и D) в зависимости от степени бронхиальной обструкции и истории их обострений ( $\geq 2$  за прошедший год). В пересмотре 2013 года, наличие хотя бы одной госпитализации за прошедший год является дальнейшим критерием, который относит пациентов в группу высокого риска, так как комитет экспертов GOLD признал, что наличие одного тяжелого обострения, требующего госпитализации является достаточным поводом для высокого риска последующих осложнений.

Не вызывает никакого сомнения, что новая классификация предлагается в качестве более комплексного способа клинической оценки конкретного пациента с ХОБЛ, чем одномерный спирометрический подход. Для создания собственного мнения о значимости предлагаемых симптомов мы использовали давние клинические приемы, спрашивая наших пациентов об их одышке, предлагая (умышленно или автоматически) вопросы, включенные в шкалу mMRC. Также мы предлагали заполнить анкеты (CAT или CCQ), являющиеся более информативными, но требующие большего времени и поэтому мало используемые в повседневной клинической практике, несмотря на их, более широкое использование в исследованиях.

Что более удобно в отчете GOLD 2011–2014 гг. так это то, что он представляет собой первую попытку фенотипически подойти к выбору клинической оценки ведения пациентов с ХОБЛ, путем включения фенотипа "часто обостряющихся", где обострения являются основным фактором риска для неблагоприятных последствий при естественном течении заболевания. Больные с частыми обострениями (когорта ECLIPSE) имеют определенный фенотип, что было достаточно стабильно в течение 3-летнего периода наблюдения.

Насколько легко для практикующих врачей определить этих "часто обостряющихся больных"? Подобная история событий – получение системных кортикостероидов и/или



антибиотиков в прошедшем году, как вспоминали сами пациенты, является, вероятно, достаточной и представляет собой наилучший предсказатель будущих обострений. Хотя этот новый подход GOLD подразумевал большую доступность в использовании доказательных параметров новой классификации, однако её первая презентация оказалась несколько «скудной», и это было широко прокомментировано, а эксперты GOLD даже критиковали её.

Естественно, появились публикации, посвящённые классификации GOLD 2011 г. В большинстве соответствующих исследованиях, распределение пациентов на 4 группы было неравномерным и сильно отличалось от распределения в предыдущей системе, где группы А и D оказались крупнейшими, а группы В и С наименьшими. В точно описанной проспективной ECLIPSE когорте, распределение было следующим: 24% в группе А, 14% в группе В, 23% в группе С и 40% в группе D (по сравнению с 44% в стадии II, 42% в стадии III и 14% в стадии IV). Во время 3-летнего периода наблюдения, большинство пациентов в группах А и D остались на своих исходных местах в оригинальной классификации, в то время как пациенты из групп В и С показали большую временную изменчивость: пациенты из группы В, остались в той же категории, показывая улучшение или ухудшение состояния в аналогичных пропорциях, в то время как большинство пациентов группы С либо оставались стабильными или их состояние ухудшалось [Vestbo, 2008].

В другом проспективном исследовании, посвященном COPD-генным когортам, Han et al. [Han et al., 2012] опубликовали аналогичные результаты, но группа В была наименьшая. Это исследование, однако, показало значительное различие между классификацией симптомов в соответствии со шкалой одышки mMRC и SGRQ. Эта важная находка подчеркивает необходимость большей стандартизации, используя данные из различных источников и другие средства оценки симптомов, так что они могут быть использованы как взаимозаменяемые, с классификацией, которая в настоящее время довольно условно отображена в GOLD 2011 г.

Самым главным выводом из этих групповых исследований, является широкое расхождение между способностью предсказать выживаемость пациентов с ХОБЛ в 4 группах, А–D, и какую информационную значимость имеет классификация GOLD 2007 г., основанная на спирометрии, в контексте классификации GOLD 2011 г. В кумулятивном анализе 11 когорт в Испании, наблюдаемых в течение 10 лет, Soriano et al., показали, что классификация 2011 года не отличалась от старой классификации в прогнозе времени смерти [Soriano et al., 2010]. Однако существенным недостатком этого исследования была значимая гетерогенность 11-ти исходных когорт. Аналогичные результаты были получены в когортном исследовании GenKOLS в Норвегии. В то же время, в другом когортном исследовании HUNT, проведенном также в Норвегии, Leivseth et al., показали, что спирометрическая классификация GOLD 2007 г., предсказывает смерть лучше, чем GOLD 2011 г. [Leivseth et al., 2013]. В последней смертность в группах А и В, и в группах С и D была в целом одинакова. При анализе когорт ECLIPSE, обе классификации были похожи в прогнозировании смертности от всех причин, но при сравнении отдельных групп, смертность была самой низкой в группе А и самой высокой в группе D, однако схожей (среднего уровня) у пациентов в группах В и С. Наконец, во время изучения когорт двух популяционных исследований в Копенгагене, выживаемость пациентов в группе В была значительно выше, чем выживаемость пациентов в группе "повышенного риска" С, что объяснялось высокой смертностью от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в группе В. Это исследование показывает, что при наличии сопутствующей патологии у пациентов группы В, которые характеризуются существенными симптомами при относительно сохраненной функции легких, необходимо особое внимание при ведении этих пациентов.

Что касается вопросов об обострении COPD и госпитализации больных, то они были зарегистрированы в имеющихся исследованиях, которые показали их увеличение в двух группах высокого риска, С и D. Это интересное наблюдение раскрыло различные темпы появления обострений, что обуславливает более тщательное классификационное тестирование этих двух групп. В Копенгагенском эксперименте Lange et al. классифицировали пациентов в соответствии с наличием низкого ОФВ<sub>1</sub> [Lange et al., 2012]. Используя эту классификацию, авторы показали, что: 1) большинство пациентов были классифицированы в соответствии с наличием тяжелой обструкции дыхательных путей и 2) пациенты, которые были классифицированы на основании критерия - "часто обостряющиеся" были те, кто имели больше обострений в течение исследования. В подобном анализе, Han и его коллеги представили дополнительное подтверждение этих результатов в COPD-генной когорте, показавшей, что пациенты с историей обострений (с



или без ОФВ<sub>1</sub> <50%) были более склонны к развитию обострений во время продольной проверки, по сравнению с теми, которые характеризовались только тяжелой обструкцией дыхательных путей, особенно в группе D. Эти данные еще больше укрепили значимость частоты обострений как мощного предсказателя будущих событий (обострений, госпитализаций или смерти).

Наиболее важным недостатком всех исследований, обсуждаемых здесь, является то, что они основаны на ретроспективных или, в лучшем случае, апостериорных анализах ранее собранных данных, и это самое правдоподобное объяснение их расхождений. Несмотря на те, или иные недостатки, эти исследования привнесли актуальную информацию в новую классификационную систему, предложенную документами GOLD 2011-2014 гг. и они поддерживают необходимость многомерного оценивания каждого отдельного пациента с ХОБЛ.

В сообщениях, полученных при исследовании всех этих групп обследуемых, показаны: 1) важность симптомов, и особенно одышки; при этом особое внимание следует уделять симптомам пациентов с хорошо сохраненной функцией легких в группе B, 2) важность истории обострений, что представляет собой наибольший прогностический признак будущих событий (обострений, госпитализаций или смерти) и 3) важность спирометрических параметров, которые остаются краеугольным камнем в обследовании пациентов с ХОБЛ. Еще один вопрос, который имеет право быть поднятым, так это то, что исследования данных GOLD 2011–2014 гг. просто кричат о необходимости изучения особенностей течения ХОБЛ при сопутствующих заболеваниях. Наличие сопутствующей патологии, наиболее значимой из которой являются сердечно-сосудистые заболевания, стало значительным предиктором будущих рисков для пациентов с ХОБЛ и это то новое измерение, которое должно постоянно рассматриваться в практической и научной деятельности.

Безусловно, новые отчеты GOLD – дальнейшее проникновение в сущность клиники, но классификация является лишь началом науки, а современная медицина, все еще оперируя старыми терминами, обязана избавляться от их старого содержания. Поэтому и дальше необходимо перепроверять факты, тщательно измеренные проспективными клиническими исследованиями. Пока результаты таких исследований, раскрывающих все стороны новой классификации ХОБЛ не проведены, мы должны расценивать текущую документацию GOLD 2011–2014 гг. как наилучшую в настоящее время.

## Литература

- Белевский А.С. 2012. Глобальная инициатива по Хронической обструктивной болезни лёгких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество. 80 с.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. 1998. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. 352 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких. Российское респираторное общество, 2014. – 41 с. <http://pulmonology.ru/publications/guide.php>
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. 2012. Новая парадигма диагностики и лечения больных ХОБЛ: место β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия. Атмосфера. Пульмонология и аллергология., 2:53–57.
- Ходош Э.М. 2008. Бронхиальная астма: новый диалог врача и больного. 50 с.; ил.
- Наказ МОЗ України від 27.06. 2013 №555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130627\\_0555.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html)
- Han MeiLan K, Muellerova Hana, Curran-Everett Douglas et al. 2012. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory) Published online August 18, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70044-9) P.1–7.
- Soriano JB., Cosanova C. 2010. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) History Assessment in Spain (CHAIN) ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122758>
- Leivseth L., Brumpton BM., Nilsen Tom Ivar Lund, et al., 2013. GOLD Classifications and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The HUNT Study Norway Thorax.; 68(10):914-921.
- Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. 2012. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease using the new GOLD classification: a study of the general population. Am. J. Respir. Care Med.; 186 (10):975-81:10, 1164.
- Fletcher C., Peto R.A. 1977. The natural history of chronic airflow obstruction Br. Med. J. 1(6077):1645-8.
- Vestbo J., Anderson W., Coxson et al. 2008. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). <http://erj.ersjournals.com/content/31/4/869.full>



### Literature

Belevskij A.S. 2012. Global'naja iniciativa po Hronicheskoj obstruktivnoj bolezni ljogkih. Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni ljogkih. Peresmotr 2011 g. Per. s angl. M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. 80 s (in Russian).

Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je. 1998. Klinicheskaja jepidemiologija: osnovy dokazatel'noj mediciny. 352 s (in Russian).

Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoj obstruk-tivnoj bolezni ljogkih. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2014. – 41 s. <http://pulmonology.ru/publications/guide.php>

Ajsanov Z.R., Kalmanova E.N. 2012. Novaja paradigma diagnostiki i lechenija bol'nyh HOBL: mesto  $\beta$ 2-agonistov dlitel'nogo dejstvija. Atmosfera. Pul'monologija i allergologija., 2:53–57 (in Russian).

Hodosh Je.M. 2008. Bronhial'naja astma: novyj dialog vracha i bol'nogo. 50 s.; il (in Russian).

Nakaz MOZ Ukraïni vid 27.06. 2013 №555 «Pro zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizacii medicinoi dopomogi pri hronichnomu obstruktivnomu zahvorjuvanni legen'» [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130627\\_0555.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html) (in Ukrainian).

Han MeiLan K, Muellerova Hana, Curran-Everett Douglas et al. 2012. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study [www.the lancet.com/respiratory](http://www.the-lancet.com/respiratory) Published online August 18, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70044-9) P.1–7.

Soriano JB., Cosanova C. 2010. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) History Assessment in Spain (CHAIN) Clinical Trials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122758>

Leivseth L., Brumpton BM., Nilsen Tom Ivar Lund, et al., 2013. GOLD Classifications and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The HUNT Study Norway Thorax.; 68(10):914-921.

Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. 2012. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease using the new GOLD classification: a study of the general population. Am. J. Respir.Care Med.; 186 (10):975-81:10, 1164.

Fletcher C., Peto R.A. 1977. The natural history of chronic airflow obstruction Br. Med. J. 1(6077):1645-8.

Vestbo J., Anderson W., Coxson et al. 2008. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). <http://erj.ersjournals.com/content/31/4/869.full>