



Гендерные особенности обострений хронической обструктивной болезни легких

К.И. Сироткина¹, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.¹, А.С. Белоусов¹, Н.М. Абдуллаева¹, Е.А. Золотова², С.В. Мичурина², Ю.А. Персова², М.Ю. Персов, к.м.н.³

Адрес для переписки: Ксения Игоревна Сироткина, sirotkina.ksusha-s-p@yandex.ru

Для цитирования: Сироткина К.И., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Гендерные особенности обострений хронической обструктивной болезни легких. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 20–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-20-25

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят существенный вклад в клиническую картину и прогноз. Обострение ХОБЛ представляет собой усиление выраженности респираторных симптомов, превосходящее привычную ежедневную вариабельность и требующее дополнительной терапии. Обострения ХОБЛ относятся к гетерогенным событиям, обусловленным комплексным взаимодействием между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, что усиливает воспалительную реакцию. Несмотря на то что механизмы развития обострений ХОБЛ до конца не изучены, можно констатировать, что одним из наиболее важных является усиленный воспалительный ответ.

В настоящее время эксперты больше не рассматривают ХОБЛ как заболевание, поражающее исключительно мужчин. Распространенность ХОБЛ среди женщин, преимущественно молодого возраста, растет более быстрыми темпами. Гендерные особенности в развитии обострений ХОБЛ требуют дополнительного изучения и принятия мер для разработки методов, направленных на улучшение качества жизни пациентов. Исследование гендерных особенностей может помочь в выявлении факторов, способствующих развитию ХОБЛ у женщин, а также повысить эффективность мер, предпринимаемых в целях предотвращения обострений и снижения их влияния на качество жизни пациентов. В статье приводится анализ публикаций, посвященных оценке разных аспектов гендерных различий в развитии обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: гендерные различия, мужчины, женщины, воспаление, ХОБЛ, обострение

Введение

Последнее десятилетие особый интерес вызывает гендерный подход к диагностике и лечению различных заболеваний. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – не исключение. В женской популяции увеличивается распространенность заболевания, равно как и частота госпитализаций по поводу его

обострений. Кроме того, число женщин, умерших от ХОБЛ, в ряде стран, например в США, в настоящее время превышает число мужчин [1]. Между тем, как показывают исследования, врачи по-прежнему с большей вероятностью правильно диагностируют ХОБЛ у мужчин. Подтверждение тому – результаты анкетирования 200 врачей первичной медико-сани-



тарной помощи, которым были представлены два гипотетических случая пациентов-курильщиков обоего пола, предъявлявших жалобы на кашель и одышку [2]. Врачей попросили установить предварительный диагноз. ХОБЛ в качестве наиболее вероятного диагноза значительно чаще фигурировала в мужском сценарии истории болезни, чем в женском, – 64,6 против 49%. После получения спирометрических данных различия в частоте диагностики ХОБЛ между мужчинами и женщинами сократились – 76 и 64,6% соответственно. Эти данные свидетельствуют о гиподиагностике ХОБЛ среди женщин и соответственно об отсутствии адекватной терапии.

Курение – главный фактор риска развития ХОБЛ независимо от пола. Но при одинаковой интенсивности курения женщины имеют более высокий риск нарушения функции легких, у них отмечаются более выраженные одышка и снижение качества жизни [3, 4]. Вопрос об участии биологических, физиологических или социальных факторов в формировании подобных различий только начинает изучаться.

Накапливаются данные, что у мужчин и женщин могут иметь место фенотипические различия в реакции на табачный дым. При этом мужчины более склонны к эмфизематозному фенотипу. У женщин преобладает бронхитический вариант [5]. Воспалительная природа ХОБЛ сомнений не вызывает. Ряд исследователей не исключают, что гендерные особенности иммунного ответа могут быть ответственны за различия в течении как заболевания, так и его обострений.

Несомненно, ответы на эти вопросы должны оптимизировать программы лечения и профилактики ХОБЛ.

Гендерная эпидемиология обострений ХОБЛ

Гендерные особенности обострений ХОБЛ анализировали в исследовании COPDGene («Генетическая эпидемиология ХОБЛ»). В программу были включены 2500 настоящих и бывших курильщиков. Результаты исследования показали, что женский пол увеличивает риск развития ХОБЛ тяжелого течения в три раза, в том числе за счет частых обострений [6, 7]. Исследование COPDGene также показало, что ХОБЛ у женщин развивается значительно раньше, чем у мужчин [7]. По сравнению с пожилыми пациентами с ХОБЛ у лиц с ранним началом заболевания зафиксировано значительно меньшее воздействие табачного дыма с точки зрения интенсивности курения. Это означает, что индекс курения – не единственный фактор развития ранней ХОБЛ. Следовательно, необходимо учитывать дополнительные факторы, в частности гендерные особенности [8].

Гендерные особенности воспаления

Уточнение роли подтипов иммунных клеток и медиаторов воспаления имеет центральное значение для выделения фенотипов ХОБЛ и разработки персонализированного лечения.

Воспаление – наиважнейший компонент патогенеза ХОБЛ – характеризуется увеличением количества макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легких. Т-лимфоциты в основном представлены CD8+ Т-цитотоксическими клетками (Тс), но CD4+ Т-клетки (Т-helper) также участвуют в процессе воспаления. Клетки CD8+ способны разрушать паренхиму легких за счет собственной цитолитической активности, в то время как клетки CD4+ участвуют в воспалительном процессе опосредованно, активируя другие иммунные клетки, за счет синтеза цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона (ИФН) гамма и фактора каскада воспалительной реакции клетки Th1/Тс1 экспрессируют CXCR3- и CCR5-рецепторы.

Установлено, что более высокая экспрессия CCR5 на CD8+ Т-клетках у женщин непосредственно влияет на развитие воспаления в нижних дыхательных путях при обострении ХОБЛ [10].

Доказана роль женских половых гормонов в поддержании окислительного стресса в легких, который способствует прогрессированию заболевания и увеличению частоты обострений [11]. Так, хроническое воздействие сигаретного дыма на экспериментальных животных (мышей) ассоциируется с более быстрым развитием эмфизематозных изменений у самок, но не самцов.

Повышенный уровень эстрадиола способствует существенному увеличению экспрессии CYP (цитохрома P450) и, как следствие, накоплению промежуточных метаболитов сигаретного дыма, что в свою очередь приводит к окислительному стрессу и большому повреждению дыхательных путей [12]. Эта концепция подтверждается на экспериментальных мышах. Показано, что легкие самок мышей в отличие от легких самцов более восприимчивы к нафталину – значимому компоненту сигаретного дыма [13].

Легочное воспаление при ХОБЛ приобретает черты системности [14]. При этом у больных ХОБЛ в крови выявляется повышенный уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИЛ-1-бета), адипокинов (лептин), белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена, сурфактантного протеина D, сывороточного амилоида А), клеточных элементов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) [15–17]. При стабильном течении заболевания отмечается высокий уровень провоспалительных цитокинов, при обострении он возрастает в несколько раз. При этом имеет место гендерный разрыв в уровне продуцируемых маркеров воспаления. Так, у женщин отмечается достоверный рост частоты гиперфибриногенемии и повышения скорости оседания эритроцитов на фоне увеличения степени тяжести ХОБЛ [18]. Указанные особенности лабораторных проявлений ХОБЛ подтверждают половой диморфизм воспалительного ответа.

Установленные закономерности провоспалительных цитокинов при обострении ХОБЛ у пациентов с анемией влияют на продолжительность обострения, а также на прогноз заболевания [19].



Гендерные различия симптоматики обострений ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ наблюдаются различные симптомы, такие как одышка, кашель, мокрота, ощущение стеснения в груди, плохое качество сна, усталость, слабость, тревожность и депрессия. Один из методов изучения клинической картины любого заболевания состоит в объединении связанных друг с другом симптомов в кластеры. Симптомы, объединенные в один кластер, относительно независимы от других кластеров и, как правило, имеют единый механизм развития. В этой связи представляют интерес результаты перекрестного исследования по оценке девяти симптомов ХОБЛ: одышки, кашля, мокроты, стеснения в груди, качества сна, усталости, хрупкости, тревожности и депрессии [20].

В таблице 1 представлены гендерные различия в отношении частоты встречаемости девяти различных симптомов ХОБЛ [20]. По сравнению с мужчинами женщины сообщают о более высоком уровне тревоги, депрессии и плохом сне, но эти различия статистически незначимы. Более значимые гендерные различия отмечаются при анализе выраженности кашля и мокроты. Эти симптомы наиболее характерны для пациентов мужского пола.

В таблице 2 указаны характерные кластеры симптомов у больных ХОБЛ. У женщин выделено два кластера: так называемый кластер настроения (тревога, депрессия, плохой сон, усталость и слабость) и кластер респираторных симптомов (ощущение стеснения в груди, одышка, кашель и выделение мокроты) [20]. У мужчин идентифицировано три кластера: кластер респираторных симптомов (стеснение в груди, одышка, плохой сон, усталость и слабость), кластер симптомов настроения (включая тревогу и депрессию) и кластер симптомов кашля [20].

Кластер респираторных симптомов выделен и у мужчин, и у женщин. Но влияние одышки на качество жизни зависит не только от степени дисфункции легких, но и от эмоциональной реакции пациента, а также интерпретации ощущения. Например, ограничения в осуществлении физической нагрузки у пациентов

с ХОБЛ в большей степени связаны со степенью эмоционального стресса, вызванного одышкой, чем с интенсивностью самой одышки [21]. Нейробиологические исследования показывают, что женщины проявляют более высокую внутреннюю чувствительность ко всем патологическим ощущениям, включая одышку [22]. Нейровизуализационные исследования также демонстрируют гендерные различия в корковой обработке патологических стимулов [23].

У женщин отмечаются более высокий уровень тревоги и депрессии, худшее качество жизни [24]. Тревога и депрессия особенно выражены у пациенток с ХОБЛ, нуждающихся в стационарном лечении. Для них также характерен риск повторных госпитализаций [25].

Влияние анемии на степень тяжести обострения ХОБЛ

В развитии анемии при ХОБЛ задействовано несколько механизмов. Среди наиболее значимых – стимуляция провоспалительными цитокинами продукции гепсидина, уменьшающего всасывание железа в кишечнике; активное связывание трансферрина белками острой фазы и, как следствие, ингибирование захвата железа клетками-предшественниками эритропоэза; снижение чувствительности эритроидного ростка к эритропоэтину под влиянием ИЛ-1 и ФНО-альфа, уменьшение рецепторов к эритропоэтину под влиянием свободных радикалов, продуцируемых при оксидативном стрессе, перераспределение железа в клетки макрофагальной системы и сокращение его использования эритроидными клетками костного мозга [26].

Анемия усугубляет легочные проявления ХОБЛ при обострении за счет усиления локальной и системной воспалительной реакции. При этом не установлено минимальное допустимое значение уровня гемоглобина при ХОБЛ. A. Chambellan и соавт. сообщают, что каждое увеличение гематокрита на 5% связано с улучшением выживаемости [26].

Среди больных ХОБЛ железодефицитная анемия встречается чаще у женщин, причем у них заболевание обычно характеризуется средней степенью тяжести. Для мужчин характерно легкое течение анемии. Доказано, что пациенты с анемией чаще нуждаются не только в гемотрансфузии, но и в респираторной поддержке (неинвазивной и инвазивной) [27]. Смертность на фоне анемии выше [28].

Подходы к лечению

Отказ от курения, безусловно, основной немедикаментозный метод лечения пациентов с ХОБЛ. Исследования показывают, что женщины, окончательно отказавшиеся от курения, в течение года демонстрируют улучшение функциональных параметров: в 2,5 раза выше, чем у мужчин [29]. И наоборот, субъективные ощущения уменьшения одышки у мужчин снижаются при ограничении количества выкуриваемых сигарет [30].

Больные ХОБЛ независимо от пола недостаточно информированы о лечении обострений [31].

Таблица 1. Сравнение симптомов пациента по полу (средний \pm SD) [20]

Симптомы	Все (n = 371)	Женщины (n = 133)	Мужчины (n = 238)	p
Тревожность	1,43 \pm 1,74	1,58 \pm 1,72	1,34 \pm 1,74	0,205
Депрессия	1,38 \pm 1,62	1,47 \pm 1,65	1,32 \pm 1,60	0,392
Плохой сон	9,00 \pm 3,46	9,26 \pm 3,57	8,85 \pm 3,40	0,274
Усталость	17,32 \pm 11,91	15,91 \pm 11,00	18,11 \pm 12,35	0,089
Хрупкость	5,23 \pm 2,83	5,03 \pm 2,62	5,35 \pm 2,93	0,298
Стеснение в груди	1,93 \pm 1,55	1,91 \pm 1,46	1,95 \pm 1,61	0,833
Одышка	1,85 \pm 1,15	1,75 \pm 1,12	1,91 \pm 1,16	0,210
Кашель	1,92 \pm 1,36	1,71 \pm 1,35	2,03 \pm 1,35	0,026
Мокрота	1,96 \pm 1,32	1,62 \pm 1,28	2,15 \pm 1,30	< 0,001



Таблица 2. Гендерные различия в кластерах симптомов [20]

Симптомы	Женщины: кластер 1 (настроение – общее)	Женщины: кластер 2 (респираторный)	Мужчины: кластер 1 (респираторный – общий)	Мужчины: кластер 2 (настроение)	Мужчины: кластер 3 (кашель – мокрота)
Тревожность	0,809	–	–	0,917	–
Депрессия	0,783	–	–	0,874	–
Плохой сон	0,642	–	0,379	–	–
Усталость	0,736	–	0,729	–	–
Хрупкость	0,688	–	0,729	–	–
Стеснение в груди	–	0,744	0,724	–	–
Одышка	–	0,654	0,856	–	–
Кашель	–	0,769	–	–	0,920
Мокрота	–	0,833	–	–	0,887

В одном из исследований дозы бета-2-агонистов и антихолинергических лекарственных средств до прибытия скорой помощи были низкими в обеих группах. Сообщалось также о больших трудностях при использовании ингаляторов у женщин, чем у мужчин. Ошибки в технике ингаляции, выявленные с помощью прямого наблюдения за работой испытуемых, были одинаково высокими и у женщин, и у мужчин [32].

X. Li и соавт. провели анализ для оценки возможных гендерных различий при бронходилатации на примере ипратропия бромидом у пациентов с ХОБЛ. После четырех месяцев лечения ипратропия бромидом улучшение объема форсированного выдоха за первую секунду было в два раза выше у женщин, чем у мужчин, и более высокий процент пациенток достиг минимальной клинически значимой разницы по сравнению с пациентами мужского пола [33]. Интересно, что у женщин бронхолитический эффект обратно пропорционален индексу массы тела (ИМТ), тогда как у мужчин влияние ИМТ незначительно.

Анализ исследования Европейского респираторного общества по хронической обструктивной болезни легких (EUROSCOP) показал, что трехлетняя терапия будесонидом 400 мкг снижает выраженность симптомов мокроты (отношение шансов 0,66; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,83; $p < 0,05$) у мужчин, но не у женщин. По окончании лечения не обнаружено изменений в распространенности хрипов, одышки и симптомов кашля в зависимости от пола [34].

В подгрупповом анализе четырехлетнего исследования UPLIFT («Понимание потенциального долгосрочного воздействия тиотропия») установлено, что на фоне ингаляций тиотропия бромидом в дозе 18 мкг снижается риск первого обострения как у мужчин (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% ДИ 0,81–0,93; $p < 0,05$), так и у женщин (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,94; $p < 0,05$) по сравнению с плацебо, а также количество обострений на пациенто-год у мужчин ($0,82 \pm 0,02$ до $0,71 \pm 0,02$; $p < 0,005$)

и женщин ($0,92 \pm 0,04$ до $0,77 \pm 0,03$; $p < 0,005$) [35, 36]. Анализ влияния комбинации индакатерола (ИНД) и гликопиррония (ГЛИ), а также флутиказона (ФЛУ) и сальметерола (САЛ) на обострения ХОБЛ (FLAME) показал, что у мужчин с ХОБЛ средней и тяжелой степени эффективность комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг, применяемой в течение года, превосходит таковую ФЛУ/САЛ 500/50 мкг в снижении среднегодовой частоты среднетяжелых/тяжелых обострений (ОР 0,81) [37]. По сравнению с ФЛУ/САЛ при использовании комбинации ИНД/ГЛИ увеличивается время до первого среднетяжелого/тяжелого обострения у мужчин (ОР 0,79; 95% ДИ 0,70–0,89; $p < 0,001$) и женщин (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,91; $p < 0,01$) [37]. Результаты рандомизированного исследования рофлумиласта в профилактике обострений ХОБЛ на фоне комбинированной терапии показали, что ингибитор фосфодиэстеразы рофлумиласт в дозе 500 мкг снижает частоту обострений средней и тяжелой степени у мужчин с ХОБЛ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,73–0,93; $p < 0,01$) по сравнению с плацебо. У женщин эффект наблюдается лишь через год терапии [38].

Заключение

По прогнозам мировых исследователей, заболеваемость ХОБЛ будет расти, особенно среди женщин [39]. В то же время у женщин данное заболевание диагностируется реже, что отражается на эффективности и своевременности лечения.

Поскольку природа ХОБЛ носит воспалительный характер, половой диморфизм иммунного ответа может также быть ответствен за гендерные различия в развитии обострений данного заболевания.

Исследования подтверждают наличие гендерных особенностей ответа на медикаментозную терапию. На фоне применения ипратропия бромидом улучшение объема форсированного выдоха за первую секунду у женщин в два раза выше, чем у мужчин. ИНД/ГЛИ снижает количество обострений у мужчин, но не



у женщин. Рофлумиласт способствует сокращению частоты обострений у мужчин, в то время как у женщин этот показатель снижается после года терапии. Несмотря на существующие различия, текущие руководящие принципы диагностики и лечения мужчин и женщин с ХОБЛ одинаковы. Медицинским работникам важно признать гендерные различия при ведении пациентов с ХОБЛ, чтобы оптимизировать оценку, мониторинг и лечение данного заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования участия гендерных различий в развитии ХОБЛ и ответе на лечение. Исследования молекулярных основ обострений, фенотипических различий и иммунного ответа могут пролить свет на механизмы развития обострений. Дополнительные усилия должны быть направлены на улучшение диагностики и лечения ХОБЛ у женщин, чтобы обеспечить более эффективную и персонализированную терапевтическую помощь.

Литература

1. Mannino D., Homa D., Akinbami L., et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000.
2. Chapman K., Tashkin D., Pye D. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest*. 2001; 119 (6): 1691–1695.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 Report.
4. Chapman K. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (2): 331–341.
5. Han M.K., Postma D., Mannino D.M., et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (12): 1179–1184.
6. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J., et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (4): 414–420.
7. Silverman E.K., Chapman H.A., Drazen J.M., et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6 Pt 1): 1770–1778.
8. Sorheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A., et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010; 65 (6): 480–485.
9. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011; 378 (9795): 1015–1026.
10. Forsslund H., Yang M., Mikko M., et al. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 12: 35–48.
11. Tam A., Morrish D., Wadsworth S., et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health*. 2011; 11: 24.
12. Carey M.A., Card J.W., Voltz J.W., et al. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293 (2): L272–L278.
13. Sutherland K.M., Edwards P.C., Combs T.J., Van Winkle L.S. Sex differences in the development of airway epithelial tolerance to naphthalene. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012; 302 (1): L68–L81.
14. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемии при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 96–99.
15. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185.
16. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (4): 367–370.
17. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33.
18. Провоторов В.М., Ульянова М.И. Гендерные аспекты ХОБЛ с синдромом анемии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; XIX (2): 196–197.
19. Sonani H., Dhaduk K., Dankhara N., et al. Anemia as a significant predictor of adverse outcomes in hospitalized patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of national (nationwide) inpatient sample database. *Cureus*. 2023; 15 (1): e34343.
20. Zhang H., Wu F., Yi H., et al. Gender differences in chronic obstructive pulmonary disease symptom clusters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1101–1107.
21. Martinez F., Curtis J., Sciruba F., et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (3): 243–252.
22. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999; 54 (12): 1119–1138.
23. Paulson P.E., Minoshima S., Morrow T.J., Casey K.L. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*. 1998; 76 (1–2): 223–229.
24. Миронова Н.В., Нарышкина С.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; 55: 132–139.
25. Gudmundsson G., Gislason T., Janson C., et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 414–419.



26. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005; 128 (3): 1201–1208.
27. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 185.
28. Patil S.P., Krishnan J.A., Lechtzin N., Diette G.B. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (10): 1180–1186.
29. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A., et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
30. Watson L., Vestbo J., Postma D., et al. Gender differences in the management and experiences of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98 (12): 1207–1213.
31. Cydulka R.K., Rowe B.H., Clark S., et al. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (12): 1173–1179.
32. Ocakli B., Ozmen I., Tunçay E.A., et al. A comparative analysis of errors in inhaler technique among COPD versus asthma patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2941–2947.
33. Li X., Obeidat M., Zhou G., et al. Responsiveness to ipratropium bromide in male and female patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *EBioMedicine*. 2017; 19: 139–145.
34. Watson L., Schouten J.P., Löfdahl C.G., et al. Predictors of COPD symptoms: does the sex of the patient matter? *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (2): 311–318.
35. Tashkin D., Celli B., Kesten S., et al. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT® trial. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1495–1504.
36. Rogliani P., Cavalli F., Ritondo B.L., et al. Sex differences in adult asthma and COPD therapy: a systematic review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 222.
37. Wedzicha J.A., Singh D., Tsiligianni I., et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: a post-hoc analysis in the FLAME study. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 4.
38. Martinez F.J., Rabe K.F., Calverley P.M.A., et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of two randomized trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (10): 1268–1278.
39. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Русакова Л.И., Салагай О.О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010–2022 гг. *Медицина*. 2023; 11 (3): 1–17.

Gender-Specific Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

K.I. Sirotkina¹, O.V. Fesenko, PhD, Prof.¹, A.S. Belousov¹, N.M. Abdullayeva¹, Ye.A. Zolotova², S.V. Michurina², Yu.A. Persova², M.Yu. Persov, PhD³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² V.P. Demikhov City Clinical Hospital

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Ksenia I. Sirotkina, sirotkina.ksusha-s-p@yandex.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by persistent restriction of airflow, which usually progresses and is a consequence of a chronic inflammatory response of the respiratory tract and lung tissue to the effects of inhaled damaging particles or gases.

Exacerbations and comorbid conditions are an integral part of the disease and make a significant contribution to the clinical picture and prognosis. Exacerbation of COPD is an increase in the severity of respiratory symptoms, exceeding the usual daily variability and requiring additional therapy. Exacerbations of COPD refer to heterogeneous events caused by a complex interaction between the patient's body, respiratory viruses, bacteria and external pollutants, which lead to an increased inflammatory response. Despite the fact that the mechanisms of development of exacerbations of COPD have not been fully studied, it can be stated that one of the most important is an enhanced inflammatory response.

Currently, experts no longer consider COPD as a disease affecting exclusively men. The prevalence of COPD is increasing at a faster rate in women, mainly young people. Gender-specific features in the development of COPD exacerbations require additional study and measures to create different approaches to improve the quality of life of patients. The study of gender characteristics can help in identifying factors contributing to the development of COPD in women, as well as increase the effectiveness of measures taken to prevent exacerbations and reduce their impact on the quality of life of patients. The article provides an analysis of publications devoted to the assessment of various aspects of gender differences in the development of exacerbations of COPD.

Keywords: gender differences, men, women, inflammation, COPD, exacerbation