

Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин

ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова": 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

S.I.Ovcharenko, V.A.Kapustina

Chronic obstructive pulmonary disease: particularities in women

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gender differences, susceptibility, women.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гендерные различия, предрасположенность, женщины.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из ведущих причин смерти во всем мире [1]. Как известно, ХОБЛ – это хроническое воспалительное заболевание, возникающее под воздействием различных факторов риска, главным из которых является табакокурение, и протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких и с формированием эмфиземы. Она характеризуется частично обратимым или, с течением времени, необратимым ограничением скорости воздушного потока, индуцированным воспалительной реакцией, и проявляется кашлем, продукцией мокроты и нарастающей одышкой. ХОБЛ развивается у предрасположенных лиц и отличается неуклонным прогрессированием, в результате чего развивается хроническая дыхательная недостаточность [2].

Хотя заболевание в первую очередь поражает легкие, для него характерны и значимые системные проявления [3]. В их основе лежат разнообразные механизмы, пока недостаточно изученные. Среди причин развития системных проявлений, помимо гипоксемии, курения, малоподвижного образа жизни, важное место занимает системное воспаление, вовлекающее в процесс различные органы и системы. К основным внелегочным проявлениям ХОБЛ относятся снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия, сердечно-сосудистые эффекты, а также нервно-психические расстройства, проявляющиеся нарушениями памяти и сна, депрессией, возникновением страхов.

До недавнего времени большинство врачей типичным пациентом с ХОБЛ считали пожилого мужчину, страдающего кашлем и одышкой после долгих лет курения, регулярно переносящего сезонные обострения бронхита. Однако клиническая практика последних лет показывает, что контингент пополнили курящие женщины среднего возраста, а в ряде стран, таких как Китай, Индонезия, Южная Азия, – и некурящие женщины, контактирующие с органи-

ческим топливом и продуктами его сгорания. В соответствии со сложившимся стереотипом, когда на прием к терапевту или пульмонологу приходит курящий мужчина с респираторными симптомами, в первую очередь возникает мысль о ХОБЛ, в то время как при консультации женщины со значительным стажем курения и жалобами на состояние органов дыхания наличие этого заболевания, к сожалению, подозревают не сразу.

Как и исследователи сердечно-сосудистой патологии, научное сообщество, занимающееся изучением болезней органов дыхания, в последнее время все больше внимания уделяет влиянию пола пациента на диагностику и лечение ХОБЛ. Используемый в иностранной медицинской литературе термин "род" (*gender*) и применяемый в отечественной – "пол" (*sex*) не являются тождественными. Понятие "пол" применимо к первичным и вторичным половым признакам мужчин и женщин, но часто используется, чтобы охватить все анатомические и физиологические особенности, которые могут у них различаться. Род представляет собой результат социальных, экологических, культурных и физиологических признаков, которые можно назвать мужскими ("маскулинными") и женскими ("фемининными") и которые позволяют человеку идентифицировать себя как мужчину или женщину [4]. В дальнейшем речь пойдет о гендерных различиях, хотя надо понимать, что в основе многих из них могут лежать генетические и биологические особенности рода человека.

Эпидемиология ХОБЛ и гендерные различия

Распространенность, заболеваемость и смертность от ХОБЛ во всех странах недооцениваются. Хотя распространенность является одним из основных показателей эпидемиологии, проблемы ХОБЛ в этой области решены далеко не полностью. В нашей стране, по усредненным данным Минздравсоцразвития РФ, распространенность ХОБЛ в 2002 г. составила 1 610,8 на 100 000 населения (1,6 %) [5]. При этом

размах колебаний показателей очень велик: от 996,5 на 100 000 населения (~1 %) до 6 249,4 на 100 000 населения (6,2 %), что, скорее всего, свидетельствует не об истинных различиях в распространенности заболевания, а об уровне его диагностики в разных регионах страны. Трудность интерпретации этих показателей в значительной степени связана с недостаточным проведением в России современных многоцентровых стандартизованных эпидемиологических исследований.

Исторически распространенность ХОБЛ была значительно выше среди мужчин, по сравнению с женщинами. Это можно объяснить различной экспозицией факторов риска, в частности табакокурения. Вместе с тем в настоящее время отмечается рост заболеваемости среди женщин, у которого есть несколько причин.

По данным исследований, проведенных в США, с 1982 по 1996 г. заболеваемость хроническим бронхитом возросла как среди мужчин, так и среди женщин. Среди женщин распространенность увеличилась на 65 %, а за тот же период среди мужчин — только на 50 % [6]. Сходная эпидемиологическая ситуация сложилась в Великобритании. С 1990 по 1997 г. распространенность ХОБЛ возросла на 25 % среди мужчин и на 69 % среди женщин [7]. Каждый год количество новых случаев ХОБЛ среди лиц женского пола растет приблизительно в 3 раза быстрее, чем среди мужчин. По прогнозам специалистов распространенность ХОБЛ за 20 лет (с 1994 к 2015 гг.) среди мужчин увеличится на 43 %, а среди женщин — на 142 % [8].

Помимо широкой распространенности чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что приносит социально-экономический ущерб не только самим больным, членам их семей, но и обществу в целом. Бремя государственных экономических затрат, связанных с ХОБЛ, очень велико. Так, например, только в США в 2002 г. расходы, обусловленные этим заболеванием, составили 32,1 млрд долларов [9].

Другим важным эпидемиологическим показателем, который неуклонно продолжает расти, когда речь идет о ХОБЛ, является смертность. Занимая в начале нашего столетия 4–5-е место среди причин смертности в возрастной группе старше 45 лет и унося жизни около 3 млн человек в год, ХОБЛ остается единственным заболеванием, уровень летальности вследствие которого не только не снижается, но продолжает увеличиваться. По неутешительному прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. ХОБЛ войдет в 1-ю тройку заболеваний, лидирующих по показателям летальности, обуславливая около 4,7 млн смертей в год [1, 2].

По данным ВОЗ, летальность при ХОБЛ в РФ составляет 16,2 на 100 000 населения, что сопоставимо с большинством европейских стран. Вместе с тем, согласно официальной статистике Минздравсоцразвития РФ, диапазон колебаний показателя смертности при хронических болезнях нижних дыхатель-

ных путей весьма значителен — от 13,1 в Дальневосточном федеральном округе до 86,6 в Курской обл. на 100 000 населения [5].

В наблюдении, охватывающем период с 1970 по 2002 гг., среди жителей США отмечается рост смертности от ХОБЛ, в то время как показатели летальности от других основных причин снижаются [10]. Как указывают *K.M.Brett* и *S.G.Hayes* [11] в настоящее время ХОБЛ вызывает большинство смертей среди лиц женского пола. По статистике, во всем мире от ХОБЛ умирает женщин больше, чем от рака молочной железы и рака легких вместе взятых [12]. В Канаде рост летальности вследствие ХОБЛ среди женщин наиболее заметен после 1990 г.; при этом прогнозируется, что в ближайшие годы этот показатель среди женщин будет увеличиваться значительно быстрее, чем среди мужчин [13]. В США рост летальности от ХОБЛ среди женщин зафиксирован после 1970 г., и к 2000 г. уровень смертности от данного заболевания в стране был выше среди женщин, чем среди мужчин [14]. По данным *J.Vestbo et al.*, за 10 лет летальность среди мужчин увеличилась на 17,1 % (с 96,3 до 112,8 на 100 000 человек), а среди женщин — на 126,1 % (с 24,5 до 55,4 на 100 000 человек) [15].

По прогнозам многих мировых исследователей уровень смертности от ХОБЛ среди женщин в ближайшее время будет продолжать расти и опередит показатели среди мужчин.

Факторы риска ХОБЛ и гендерные различия

Табакокурение — главный этиологический фактор развития ХОБЛ. В мире насчитывается порядка 1,3 млрд ежедневно курящих людей. Если потребление табака останется прежним, их количество к 2025 г. возрастет до 1,7 млрд [16], а около 1/2 из них, возможно, умрут от заболевания, ассоциированного с табакокурением [17]. По статистике, число курящих среди мужчин незначительно снижается, однако среди женщин — существенно возрастает. Как ожидается, к 2025 г. > 500 млн женщин будут курить, что составит порядка 20 % женского населения планеты (по сравнению с нынешними 12 %) [18, 19].

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность табакокурения среди населения Российской Федерации достаточно высока. Количество курящих женщин в течение многих лет было небольшим, но значительный его рост стал отмечаться в последние 15 лет. В середине 80-х гг. XX в. распространенность табакокурения составляла 3–5 %, а в начале XXI в. — уже 20–30 %. В различных регионах число курящих женщин колеблется от 10 до 50 %. Каждая 3-я женщина в возрасте 18–19 лет курит [20]. При этом активность курения изменяется в зависимости от социально-экономического статуса. Эпидемиологическое исследование, проведенное среди жителей Москвы, показало, что у работающих женщин с высшим образованием его распространенность составляет 33,7 %, в то время как среди женщин без специального образования — 50 % [21].

Данные о высокой предрасположенности женщин к курению неоднозначны. Так, большинство исследователей считают, что женщины более подвержены развитию ХОБЛ вследствие особенностей метаболизма табачного дыма. В основе могут лежать несколько биологических механизмов: увеличение осаждения токсических веществ в легочной ткани у женщин, ухудшение клиренса и усиление ответной реакции на токсические вещества. Сила ответной реакции может быть обусловлена трансформацией ксенобиотиков в более токсичные метаболиты либо снижением их конъюгации и экскреции. Показано, что у курящих женщин, в отличие от мужчин, в легочной ткани экспрессируется большее количество цитохрома P450, являющегося медиатором в окислении ксенобиотиков [22]. Известно, что регуляторами экспрессии и активности цитохрома P450 являются половые гормоны. Так, стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани приводит к усилению выработки этого фермента и метаболизма сигаретного дыма, в ходе которого синтезируются оксиданты. В связи с тем, что эстрогены не влияют на экспрессию и активность ферментов, принимающих участие в детоксикации ксенобиотиков (глутатион), оксидативный стресс, приводящий к повреждениям легочной ткани, больше выражен у курящих женщин, чем у мужчин [23]. Этим гормональным воздействием можно объяснить усиленный метаболизм никотина и других веществ, содержащихся в табачном дыме, у женщин [24].

В Пекинском респираторном исследовании здоровья [25], в котором участвовали 1 618 мужчин и 1 669 женщин в возрасте 40–69 лет, процент курящих был выше среди мужчин (78 % vs 35 %). Несмотря на то, что основные показатели легочной функции были лучше у никогда не куривших женщин по сравнению с никогда не курившими мужчинами, эти же показатели оказались хуже у курящих женщин, нежели у курящих мужчин. Исследователи предполагают, что неблагоприятное влияние табачного дыма на легочную функцию более выражено у лиц женского пола, но не является следствием гендерных различий в распространенности курения. В другом исследовании, проведенном в Китае и посвященном падению объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на фоне курения в зависимости от пола больного, в котором принимали участие > 4 500 человек, наблюдавшихся в течение 24 лет, показано более значимое негативное воздействие табакокурения на легочную функцию у женщин [26].

E.Prescott et al. [27] сравнили результаты 2 крупных европейских поперечных исследований, посвященных курению и снижению легочной функции. В Копенгагенском городском исследовании сердца CCHS, включавшем 13 897 человек, и Национальных исследованиях Глострап (GPS) с участием 4 816 пациентов уровень избыточного падения легочной функции из расчета на каждую выкуренную за год пачку сигарет составил, по данным CCHS, 7,4 мл у женщин и 6,3 мл у мужчин. По результатам GPS, тот же показатель оказался несколько выше, но падение легочной

функции происходило интенсивнее у женщин, чем у мужчин: 10,5 мл и 8,4 мл соответственно.

R.Carter et al. [28] в своем исследовании пришли к схожим выводам. При одном и том же уровне потребления табака степень развивающейся бронхиальной обструкции (тяжесть ХОБЛ) была всегда выше у женщин по сравнению с мужчинами.

В то же время не все исследователи разделяют мнение о большей предрасположенности женщин к развитию бронхообструкции, полагая, что мужской пол сам по себе является фактором риска ХОБЛ. В 3 продольных исследованиях, проведенных среди курильщиков в США [29], Австралии [30], а также в рамках Исследования здоровья легких LHS [31] не доказано столь же негативное воздействие табачного дыма на показатели легочной функции у женщин, как у мужчин. По результатам исследования, проведенного в Испании [32], из 795 курильщиков у 26 % выявлена ХОБЛ (30,5 % мужчин и 22,3 % женщин со схожей степенью бронхообструкции). У лиц старше 50 лет заболевание в 2 раза чаще встречалось среди мужчин (34 % vs 17 %). При анализе частоты заболевания в зависимости от стажа и интенсивности курения распространенность ХОБЛ оказалась ниже среди женщин, что позволяет судить об их меньшей предрасположенности к развитию бронхиальной обструкции.

Согласно эпидемиологическим данным, среди пациентов с ХОБЛ не курят всего 5–12 %. Группа ученых из Великобритании [33] попыталась выявить клинические, рентгенологические и патофизиологические особенности заболевания среди пациентов без анамнеза курения либо с индексом курения < 5 пачек / лет. В изучаемой когорте преобладали женщины (86 %). Особенности, выявленные при компьютерной томографии высокого разрешения, оказались неспецифическими и были присущи всем больным ХОБЛ. Существенными оказались изменения, обнаруженные в ходе цитологического анализа мокроты, а именно увеличение количества нейтрофилов и эозинофилов, что позволило разделить обследуемых на 2 подгруппы. Так, в подгруппе больных ХОБЛ с повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте чаще встречались аутоиммунные заболевания, в частности аутоиммунный тиреоидит. Значимость такого наблюдения пока сложно оценить, однако убедительным кажется тот факт, что некоторые случаи ХОБЛ, особенно у некурящих, развиваются в результате нарушения иммунной регуляции, которое чаще происходит у женщин.

Хотя тенденция к увеличению потребления табака является одной из основных причин роста заболеваемости ХОБЛ среди женщин, нельзя исключать влияние других факторов риска. Например, в Китае курят < 10 % женщин, однако в 2000 г. в этой стране ХОБЛ стала 2-й среди ведущих причин смертности у женщин старше 65 лет [34]. Наряду с табакокурением не менее важную роль в заболеваемости ХОБЛ, особенно в развивающихся странах, играет состояние окружающей среды [35]. По данным исследований, проведенных в Индии [36], Китае [37], Непале [38],

Иране [39], Саудовской Аравии [40] и Мексике [41], загрязнение воздуха продуктами сгорания биоорганического топлива при приготовлении пищи в плохо вентилируемых помещениях приводит к повышению распространенности хронических респираторных заболеваний у женщин и ежегодно служит причиной смерти ~ 2 млн женщин и детей. Очевидно, что, какими бы ни были причины развития обструктивных нарушений, женщины находятся в группе повышенного риска [42].

Заслуживают внимания данные о роли гиперреактивности бронхов в формировании ХОБЛ. Известно, что гиперреактивность бронхов ассоциирована с высоким риском прогрессирования и смертности от ХОБЛ. Приблизительно у 87 % курящих женщин с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести выявляется высокая бронхиальная обратимость, тогда как у курящих мужчин – лишь в 63 % случаев [43]. У мужчин основными факторами риска развития гиперреактивности бронхов являются атопия и бронхиальная астма (БА), в то время как у женщин единственный наиболее значимый фактор риска – табакокурение [44].

Накопленные данные позволяют говорить о более выраженной обратимости бронхиальных нарушений у лиц женского пола. Предполагают, что высокая гиперреактивность бронхов у женщин может быть связана с исходно меньшим калибром бронхиального дерева, по сравнению с мужчинами [45, 46]. При меньшем просвете бронхов ожидается большее снижение ОФВ₁ во время бронхопровокационного теста, поскольку сокращение кольцевых гладкомышечных волокон бронхов ведет к более сильному нарастанию резистентности в узких просветах бронхов, по сравнению с широкими.

Исходное значение ОФВ₁ часто используют для оценки просвета бронхов. Но в связи с тем, что значение этого показателя у мужчин физиологически выше, сравнение мужчин и женщин со сходным уровнем ОФВ₁ эквивалентно сопоставлению мужчин с высоким риском гиперреактивности бронхов с женщинами, у которых риск гиперреактивности бронхов невысок.

Другим гипотетическим объяснением гендерных различий в предрасположенности к респираторным заболеваниям может быть особый гормональный фон женщин, хотя его влияние до сих пор дискутируется. Полагают, что эстрадиол влияет на концентрацию ацетилхолина, характер секреторируемой бронхиальной слизи, продукцию простагландинов и плотность β_1 - и β_2 -адренергических рецепторов в легочной ткани [47]. В течение репродуктивного периода у женщин происходят циклические изменения в респираторном тракте, которые проявляются большей распространенностью гиперреактивности бронхов по сравнению с мужчинами.

Более того, в связи с циклической гормональной активностью у женщин исходно определяется более высокая концентрация провоспалительного интерлейкина-8 (IL-8), по сравнению с мужчинами [48]. Данный цитокин рассматривается в качестве специфического биологического маркера ХОБЛ и является

хемоаттрактантом для нейтрофилов, привлекая их в легочную ткань. Курение способствует нарастанию уровня IL-8, что приводит к еще большему увеличению содержания нейтрофилов в дыхательных путях [49]. Поэтому лица женского пола особенно чувствительны к патологическому воздействию табачного дыма [50].

Сами по себе внешние факторы, такие как загрязнение окружающей среды, не вызывают развития ХОБЛ. Их влияние реализуется при наличии генетической предрасположенности. Помимо наиболее известного эндогенного фактора риска, предрасполагающего к развитию эмфиземы, – дефицита фермента α_1 -антитрипсина, стоит упомянуть о таких диффузных болезнях соединительной ткани, при которых эмфизема встречается примерно у каждого 10-го больного (синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса) [51].

Продолжают изучать семейную предрасположенность к развитию ХОБЛ. *E.K.Silverman et al.* [52] наблюдали 44 семьи, где встречалось данное заболевание с ранним началом, тяжелым течением, без дефицита α_1 -антитрипсина. Женщин в изучаемой группе было довольно много (79,6 %). У обследуемых 1-й степени родства, по сравнению с контрольной группой, показатели ОФВ₁ и отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) были снижены, несмотря на одинаковый индекс курения. У некурящих показатели не были снижены, гендерные различия не выявлены. Однофакторный анализ среди родственников 1-й степени, бросивших или продолжающих курить, показал, что у женщин, по сравнению с мужчинами, соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ было значительно ниже (81,4 % vs 87,0 %), а бронходилатационный ответ – существенно выше (прирост ОФВ₁ от исходного значения – 7,7 % vs 4,1 %). Более того, по результатам многофакторного анализа, женщины оказались более склонны к снижению показателя ОФВ₁ < 40 %_{долж.} и развитию гиперреактивности бронхов, нежели мужчины [53]. Эти данные подтверждают влияние генетической предрасположенности женщин к развитию ХОБЛ.

Помимо генетической предрасположенности, среди факторов риска развития ХОБЛ стоит упомянуть питание и социоэкономический статус. Хотя до конца не ясно, является ли питание независимым фактором риска развития обструктивных нарушений, известно, что дефицит питательных веществ и недостаточная масса тела могут приводить к снижению силы и выносливости дыхательной мускулатуры, главным образом за счет потери массы респираторных мышц и снижения силы мышечных волокон [54]. Повсеместно женщины подвергаются большему риску недоедания и дефицита питательных веществ. По ориентировочным оценкам, порядка 20–45 % женщин детородного возраста не получают рекомендованной ВОЗ нормы суточной калорийности. Порочный круг замыкается, когда у плохо питающихся женщин рождаются дети с низкой массой тела.

Можно не согласиться с тем, что социоэкономический статус относится только к эндогенным факторам, и продолжать рассматривать его в качестве фактора окружающей среды, однако есть основания полагать, что риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от уровня жизни человека. Известно, что ХОБЛ превалирует у лиц с низким социоэкономическим статусом. Неясно, какие его признаки являются наиболее существенными, но в бедности или нужде пребывают 70 % женщин, по сравнению с 30 % мужчин [55].

Итак, к основным факторам риска развития и прогрессирования ХОБЛ можно отнести курение, загрязнение окружающей среды, эндогенные факторы, включая генетические особенности и аномалии, гиперреактивность бронхов и гормональный фон.

Прежде чем перейти к обсуждению гендерных особенностей в клинической картине и течении заболевания, не лишним будет обратить внимание на особенности анатомии и физиологии дыхательных путей у женщин.

Еще во время внутриутробного развития созревание легочной ткани, включая образование сурфактант-фосфолипидной системы, у девочек начинается на 10 дней раньше и происходит быстрее [56, 57], в связи с чем после рождения они менее подвержены развитию респираторного дистресс-синдрома и переходящего тахипноэ, чем мальчики. При рождении легкие девочек в среднем меньше и шире, чем у мальчиков и могут содержать меньшее количество респираторных бронхиол [58]. В течение жизни у женщин отмечается пропорциональный рост респираторного тракта и легочной паренхимы, в то время как у мужчин рост легочной паренхимы опережает рост дыхательных путей [47].

Несмотря на меньший размер легких, абсолютные и соответствующие диаметру значения форсированных экспираторных потоков, а также соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ оказываются выше у женщин, чем у мужчин, на протяжении всей жизни [59–61]. Эти различия наиболее существенны в раннем детстве и несколько уменьшаются с возрастом, тогда как отношение остаточного объема легких к общей жизненной емкости легких увеличивается у девочек, но не у мальчиков. После 30 лет происходят процессы возрастного изменения легких, такие как уменьшение эластичности, снижение максимальных экспираторных потоков, нарастание остаточных объемов. Однако у женщин они начинаются несколько позже и прогрессируют медленнее, чем у мужчин.

Полагают, что основной причиной столь выраженных различий в анатомии и физиологии респираторного тракта является гормональное воздействие. Известно, что эстрогены и пролактин стимулируют развитие легких, а тестостерон замедляет его.

Диагностика ХОБЛ и гендерные различия

При наличии хронического кашля с продукцией мокроты или без нее, с упорно продолжающейся или прогрессирующей одышкой при указаниях в анам-

незе на воздействие факторов риска заболевания в круг дифференциально-диагностического поиска обязательно должна включаться ХОБЛ [2]. Однако диагностика ХОБЛ остается недостаточной и ошибочной — зачастую определяется другое заболевание, особенно у женщин.

K.R.Chapman et al. [62] провели исследование в США и Канаде, в котором проанализировали работу врачей первичного звена, и обнаружили, что ХОБЛ чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. Врачам представляли сценарии гипотетических случаев. Одной их половине говорили, что гипотетический пациент женского пола, другой — что пациент мужского пола. Врачей просили поставить наиболее вероятный диагноз, если известно, что пациент — куритель, страдает от одышки и кашля. После опроса и физикального обследования больных ХОБЛ была заподозрена у 64,6 % мужчин и 49 % женщин. После предоставления объективной информации — данных спирометрии — это заболевание было диагностировано уже у 74 % мужчин и 64,6 % женщин (разница статистически незначима). На следующем этапе исследования врачам сообщали о том, что гипотетический пациент прошел 2-недельный курс лечения пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) без эффекта, после чего гендерная погрешность нивелировалась: ХОБЛ была распознана у 85,4 % мужчин и 78,1 % женщин. Исследование показало, что проведение спирометрии снижает риск гиподиагностики заболевания, особенно у женщин.

Спирометрия является золотым стандартом диагностики ХОБЛ и мониторинга прогрессирования заболевания, однако на практике ее проводят недостаточно часто. В вышеописанном исследовании *K.R.Chapman et al.* [62] только 22 % врачей первичного звена назначили исследование легочной функции.

N.R.Anthonisen et al. [63] оценили частоту назначения спирометрии пациентам с обструктивными болезнями легких старше 35 лет: она варьировалась от 27 % у больных, посещавших врача 1 раз в год, до 53 % среди пациентов, у которых число визитов к врачу в год превышало 19. При расчете гендерной погрешности оказывается, что женщинам с меньшей вероятностью назначают спирометрию: отношение шансов составляет 0,84 для женщин по сравнению с мужчинами (95%-ный доверительный интервал — 0,72–0,98) [64]. Без спирометрии женщинам с симптомами ХОБЛ вместо этого может быть поставлен диагноз БА.

Клиническая картина ХОБЛ и гендерные различия

Особенность клинической картины ХОБЛ — в том, что долгое время болезнь протекает без выраженных клинических проявлений, и это затрудняет своевременную постановку диагноза.

Для большинства пациентов диагностика ХОБЛ начинается с сообщения лечащему врачу о проявлениях, связанных с системой органов дыхания, — одышке, кашле, выделении мокроты, хрипах, ощуще-

нии стеснения в грудной клетке, а также о сопутствующих состояниях – беспокойстве, депрессии, потере в весе.

В серии исследований изучались гендерные различия симптомов (таблица) [65]. Отмечено, что женщины, страдающие ХОБЛ, с той же степенью бронхиальной обструкции, что и у мужчин, чаще сообщают об одышке [64, 66], но реже – о выделении мокроты [64, 68]. Кроме того, женщины с ХОБЛ чаще испытывают депрессию, беспокойство, усталость по сравнению с мужчинами, даже после сопоставления по показателям функции легких [67, 69]. Данные относительно гендерных различий связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) оказались менее последовательны. В одних исследованиях СЗКЖ было хуже у женщин [66, 71, 72], в других – в течение длительного времени сильнее снижалось у мужчин [72], либо гендерные различия СЗКЖ вообще отсутствовали [74].

Описано 2 основных фенотипа заболевания: эмфизематозный и бронхитический. Опираясь на данные Национального испытания по лечению эмфиземы NETT, собравшего > 1 500 больных, направленных на хирургическую операцию резекции объема легких, *F.J.Martinez et al.* пришли к выводу, что среди женщин преобладает 2-й фенотипический вариант ХОБЛ [46]. В ходе анализа компьютерных томограмм грудной клетки и гистологического исследования ткани легкого обнаружено, что у женщин, страдающих ХОБЛ тяжелого течения, анатомически меньшие просветы дыхательных путей сочетаются с непропорционально более выраженным утолщением стенок мелких бронхов, по

сравнению с мужчинами. Кроме того, эмфизема у них менее обширная, характеризуется меньшим размером отверстий и меньшим периферическим участком.

Тяжесть заболевания можно оценивать не только по клиническим симптомам, но и по частоте госпитализаций. Показано, что риск госпитализации по поводу ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин: в 1,5 раза (относительный риск (ОР) – 1,5–2,1), по данным исследования CCHS, и в 3,6 раза (ОР – 1,4–9,0), по данным GPS [27]. Более тяжелое течение заболевания у женщин согласуется с данными о большей их предрасположенности к развитию ХОБЛ и возникновением его в более раннем возрасте, по сравнению с мужчинами. Однако высокая внутрибольничная смертность среди женщин, страдающих ХОБЛ, не выявлена.

Развитие осложнений также усугубляет течение ХОБЛ. Одним из наиболее распространенных из них, встречающимся преимущественно у женщин, является остеопороз. Хорошо известно, что его частота довольно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные ГКС и большие дозы ингаляционных ГКС [75, 76]. Однако даже у больных ХОБЛ, не использовавших эти препараты, частота развития остеопороза составила ~50 %, что вдвое выше, чем среди лиц той же возрастной категории, но не страдающих ХОБЛ [77].

Лечение ХОБЛ и гендерные различия

Одной из главных целей терапии ХОБЛ является предотвращение дальнейшего ухудшения легочной

Таблица
Гендерные различия симптомов ХОБЛ

Симптомы	Исследование	Дизайн и проект исследования	Гендерные различия симптоматики
Одышка	<i>J.P.de Torres et al.</i> [66]	Перекрестное; 53 мужчины и женщины с ХОБЛ, набранные по показателям функции легких из клиники болезней легких	Женщины с ХОБЛ сообщают об одышке (по шкале MMRC) чаще, чем мужчины; $p = 0,003$
	<i>L.Watson et al.</i> [64]	Перекрестное; телефонный опрос населения методом случайной выборки; самоотчет о диагнозе ХОБЛ	Женщины сообщают о тяжелой одышке (по шкале MRC) чаще, чем мужчины; $p < 0,05$
	<i>F.Di Marco et al.</i> [67]	Метод случай–контроль; распространенность симптомов у больных ХОБЛ, посещающих клинику болезней легких, в сравнении с пациентами без ХОБЛ	Женщины с ХОБЛ сообщают об одышке (по шкале MRC) чаще, чем мужчины; $p = 0,003$
Хронический кашель	<i>L.Watson et al.</i> [68]	Длительное рандомизированное клиническое исследование применения будесонида, ветвь плацебо	Более высокая распространенность "разбуженных приступом кашля" ($p < 0,001$) и "хронического кашля зимой" ($p = 0,03$) среди женщин, по сравнению с мужчинами
Выделение мокроты	<i>R.K.Cydulka et al.</i> [69]	Вторичный анализ проспективной когорты пациентов, поступающих в отделение скорой помощи с внезапным обострением ХОБЛ	Мужчины чаще, чем женщины, сообщают о кашле на протяжении большего количества дней; $p = 0,02$
	<i>L.Watson et al.</i> [64]	Перекрестное; телефонный опрос населения методом случайной выборки; самоотчет о диагнозе ХОБЛ	Мужчины и женщины одинаково часто сообщают о мокроте
Депрессия	<i>F.Di Marco et al.</i> [67]	Метод случай–контроль; распространенность симптомов у пациентов с ХОБЛ, посещающих клинику болезней легких, в сравнении с пациентами без ХОБЛ	Высокая распространенность депрессии по сравнению с контрольной группой; у женщин выше уровень депрессии и хуже качество жизни, связанное с симптомами, чем у мужчин
Беспокойство и усталость	<i>F.Di Marco et al.</i> [67]	Метод случай–контроль; распространенность симптомов у пациентов с ХОБЛ, посещающих клинику болезней легких, в сравнении с пациентами без ХОБЛ	Высокая распространенность беспокойства по сравнению с контрольной группой; у женщин уровень беспокойства выше, по сравнению с мужчинами
	<i>A.G.Gift, C.E.Shepard</i> [70]	Перекрестное; исследование пациентов, посещающих клинику болезней легких	Психологические симптомы сходны у пациентов обоего пола, за исключением беспокойства, уровень которого выше у женщин. Женщины сообщают о более выраженной усталости

функции. Здесь существуют несколько направлений, основными из них являются снижение влияния факторов риска, проведение образовательных программ, медикаментозное и немедикаментозное лечение.

Борьба с табакокурением как основным фактором риска развития ХОБЛ относится к важнейшим задачам. Прекращение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим не только сократить риск развития заболевания, но и предотвратить его прогрессирование [2, 78]. К настоящему времени доказанной эффективностью обладают только 2 метода – никотинозаместительная терапия и консультирование больного врачами и средним медперсоналом (беседы).

Анализ 2 продольных исследований показал, что отказ от курения приводит к 50%-ному снижению хронического кашля, выделения мокроты и приступов одышки. Как у мужчин, так и у женщин употребление большего количества сигарет в сутки и начало курения в ранние годы увеличивает риск сохранения этих симптомов на протяжении еще нескольких лет после прекращения курения [79].

Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование здоровья легких LHS показало, что отказ от табакокурения при наличии ранних симптомов бронхиальной обструкции и сниженных экспираторных потоках ведет к прекращению падения ОФВ₁ [80]. В конце 1-го года в группе пациентов, получавших никотинозаместительную терапию с использованием никотиносодержащей жевательной резинки, ОФВ₁ увеличивался (в среднем на 47 мл, или 2 %_{долж.}), в то время как в контрольной группе он продолжал падать. Причем у женщин, страдающих ХОБЛ и бросивших курить, за 1-й год достигнуто улучшение ОФВ₁, в 2,3 раза превышающее таковое у мужчин (3,7 %_{долж.} vs 1,6 %_{долж.} соответственно). Однако при продолжении табакокурения ежегодное падение ОФВ₁ оказалось достоверно больше у женщин по сравнению с мужчинами [81].

Несмотря на известное больным значение отказа от курения, доля пациентов обоего пола, прекративших курить, остается небольшой. Более того, среди женщин этот процент еще ниже [82–84]. Причин этому много, но до конца они так и не выяснены. К физиологическим факторам, предрасполагающим женщин реже отказываться от курения, относят измененную чувствительность и толерантность к никотину, что ведет к меньшей эффективности никотинозамещающей терапии, а также более выраженные, чем у мужчин-курильщиков, симптомы отмены и негативное влияние менструального цикла на попытки отказа от курения [85]. Среди поведенческих и психологических причин выделяют боязнь прибавки в весе, слабую поддержку окружающих и больший, чем у мужчин, соблазн покурить с друзьями, повышенную дисфорию и развитие депрессии при отказе от курения. Все эти факторы в совокупности приводят к тому, что женщинам труднее, чем мужчинам, длительно воздерживаться от табака.

Прибавка в весе – одно из самых распространенных последствий при отказе от курения. В исследовании LHS показано, что в 1-й год после прекращения курения женщины прибавляют в весе в среднем 5,2 кг, в то время как мужчины – 4,9 кг. А к концу периода наблюдения 19,1 % женщин и 7,6 % мужчин весят как минимум на 20 % больше, чем исходно [86]. Впоследствии влияние на показатели легочной функции каждого набранного килограмма после отказа от курения более выражено у мужчин, чем у женщин (за 5 лет падение ОФВ₁ – на 11,1 мл/кг vs 5,6 мл/кг, падение ЖЕЛ – на 17,4 мл/кг vs 10,6 мл/кг у мужчин и женщин соответственно) [87]. Однако по сравнению с положительным влиянием на легочную функцию прибавка в весе после прекращения курения не столь значима.

По всем аспектам лечения заболевания проводится обучение, которое может осуществляться в разных формах: консультации врача или других медицинских работников, домашние программы, занятия вне дома, полноценные программы легочной реабилитации.

В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями по ХОБЛ [2, 78], медикаментозное лечение больных с ХОБЛ определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями. В нескольких исследованиях изучались особенности терапии в зависимости от его пола. Было отмечено, что на лечении находилось вдвое больше женщин с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, по сравнению с мужчинами. Однако в схемах медикаментозной терапии у больных с ХОБЛ тяжелого течения гендерные различия не выявлены [88].

К основным лекарственным средствам, применяемым при ХОБЛ, относят бронходилататоры (β_2 -адренергические, антихолинергические препараты и теофиллины) и ГКС. Большинство из них рекомендуется принимать посредством дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), имеющих неоспоримые преимущества. Однако у больных ХОБЛ часто встречается неправильная техника ингаляций – проблема, приводящая к плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижающая контроль над болезнью и увеличивающая частоту применения ингаляторов. Так, меньше 80 % пациентов могут эффективно использовать ДАИ даже после инструкции медицинских работников, хотя эти ингаляторы назначаются чаще всего [89]. По мнению *D.E. Goodman et al.* [90], у женщин ошибки в технике ингаляции встречаются чаще, чем у мужчин, однако причины этого неясны. В данном исследовании лишь 43 % мужчин и 4 % женщин смогли корректно применить ДАИ при электронном контроле потоков, скорости и временных интервалов, свойственных правильному ингаляционному маневру.

Накоплено относительно немного информации о гендерных различиях ответа на терапию. В 2 разных исследованиях воздействие комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом

или тиотропиума бромидом на функцию легких, симптомы и качество жизни было схожим у мужчин и женщин [91, 92]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалось влияние флутиказона пропионата на реактивность бронхов, после 6-недельного курса лечения оказалось, что наиболее значимый эффект ГКС был достигнут у мужчин, а не у женщин, и он не зависел от стажа курения, возраста или ОФВ₁ [93].

В последние 5 лет активно проводятся клинические исследования лекарственных средств со сверхдлительным действием, эффективность которых сохраняется в течение 24 ч после 1-кратного применения (тиотропий, индакатерол и другие). В октябре 2008 г. на XVIII Конгрессе Европейского респираторного общества были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) [94]. UPLIFT является одним из самых крупных из когда-либо предпринятых исследований ХОБЛ. Оно проводилось в 37 странах мира в течение 4 лет, и в нем приняли участие 5 993 пациента. Главной его целью стало определение влияния тиотропия бромида на замедление падения ОФВ₁. Больных рандомизировали на 2 группы: 1-й группе в дополнение к основной терапии назначили тиотропий в дозе 18 мкг 1 раз в сутки, пациенты 2-й группы получали плацебо. Всем больным не разрешался прием короткодействующих ингаляционных антихолинэргических препаратов. Средний возраст пациентов составил 65 ± 8 лет, 30 % были активными курильщиками, среди участников было 1 498 женщин (25 %).

В ходе исследования тиотропий продемонстрировал очень хорошие отдаленные результаты: он уменьшает падение ОФВ₁, снижает риск обострений, ведущих к госпитализации (риск по отношению к контрольной группе – 0,86; $p < 0,001$) и количество обострений в расчете на пациента в год (14 %; $p < 0,001$), значительно увеличивает время до наступления 1-го обострения ХОБЛ (в среднем на 4,1 мес.; $p < 0,001$), улучшает качество жизни пациентов, согласно респираторному опроснику Госпиталя св. Георгия ($p < 0,001$). Кроме того, в группе тиотропия отмечалось статистически значимое снижение смертности от всех причин на 16 % ($p = 0,016$), улучшение функции легких после 4 лет лечения ($p < 0,001$), сокращение летальности от респираторных ($p < 0,05$) и сердечно-сосудистых ($p < 0,05$) причин [95]. К сожалению, выборочная оценка влияния тиотропия отдельно на мужчин и женщин не проводилась. По словам *M. Decramer*, ведущего исследователя UPLIFT и профессора медицины госпиталя Католического университета Левена (Бельгия), благодаря результатам исследования возрастает понимание того, "как лечение может повлиять на клиническое течение ХОБЛ. Это позволит врачам раньше и с большей уверенностью начинать длительную поддерживающую терапию ХОБЛ".

Изучается эффективность и безопасность индакатерола (β_2 -агонист с длительностью действия 24 ч)

при хронических обструктивных заболеваниях. Уже проведено 26 исследований (из них 19 рандомизированных плацебо-контролируемых), и еще 8 – продолжаются. В рамках завершившихся исследований индакатерол в дозе от 23 до 3 000 мкг в сутки получали 1 002 больных БА и 853 пациента с ХОБЛ. По обобщенным данным всех работ, доля женщин составила 24–41 % за первые 3 мес., 24–37 % – за 6 мес. и 18–23 % – за 12 мес. исследований. Однако о результатах влияния данного препарата на пациентов женского пола не сообщается.

К немедикаментозным методам терапии относят хирургическое лечение и реабилитацию больных. Хирургическое лечение ХОБЛ, получившее широкое распространение за последние 10-летия в различных странах мира, является одним из новых и важных направлений в хирургии болезней органов дыхания. Поскольку число больных ХОБЛ превышает реальные возможности трансплантологии, в 1995 г. *J.D. Cooper et al.* [96] начали выполнять 2-сторонние краевые резекции легких у пациентов с тяжелой эмфиземой, ожидающих операции по трансплантации легких. Этот вид вмешательств назвали хирургической редукцией объема легкого (ХРОЛ). Поскольку диффузная эмфизема – прогрессирующее заболевание, послеоперационное улучшение носит временный характер. Достигая своего пика через 12 мес. после операции, показатели внешнего дыхания, бодиплетизмографии и одышки постепенно начинают возвращаться к исходным значениям. Поэтому оперативную коррекцию легочного объема относят к паллиативным хирургическим вмешательствам.

Исследовательская группа Национального испытания по лечению эмфиземы NETT [97] проанализировала когорту рандомизированных из 14 американских центров пациентов, которым была предписана ХРОЛ. Исследуемая группа включала в себя 1 053 больных, среди которых было 38,8 % женщин. Целью исследования стало выявление гендерных различий при тяжелой эмфиземе легких. Оказалось, что, по сравнению с мужчинами, женщины, направленные на ХРОЛ, были немного моложе, сообщали о значительно более короткой продолжительности курения и более старшем возрасте ко времени его начала. У них были ниже индекс массы тела и толерантность к физической нагрузке, а обструкция дыхательных путей – более выражена. Для определения должного значения ОФВ₁, возраста, индекса курения, выраженности эмфиземы женщины имели более высокий модифицированный показатель BODE (индекс массы тела, обструкция, диспноэ, физическая нагрузка), в большей степени испытывали одышку и депрессию. При анализе результатов опросника SF-36 у женщин выявлены более низкие показатели самочувствия и умственной способности, по сравнению с мужчинами [46].

При ХОБЛ всех стадий высокоэффективной оказывается терапевтическая программа, включающая в себя курсы физических тренировок, коррекцию массы тела, обучение и психосоциальную поддержку. Легочная реабилитация приводит к уменьшению

степени одышки, улучшению легочной функции, СЗКЖ, сокращению частоты госпитализаций, снижению беспокойства и депрессии. Так как большинство исследований в этой области проводится среди пациентов мужского пола, о воздействии легочной реабилитации на женщин информации немного.

M.C.Haggerty et al. [98] оценивали улучшение различных показателей на фоне легочной реабилитации у 164 больных ХОБЛ, среди которых было 54 % женщин. Оказалось, что у них регистрировались более выраженные улучшения в блоке "Влияние и эмоции" в Опроснике по хроническому респираторным заболеваниям (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire, CRDQ*) и психологическом блоке Шкалы состояния функции легких (*Pulmonary Function Status Scale, PFSS*), по сравнению с мужчинами. Но остальные показатели CRDQ и PFSS, а также пройденное расстояние в 6-минутном шаговом тесте были одинаковыми у участников исследования обоих полов. Учитывая, что реабилитационные программы были всесторонними, неясно, какой аспект внес больший вклад.

C.G.Foy et al. обнаружили, что после короткой 3-месячной программы физических упражнений качество жизни стало выше как у женщин, так и у мужчин [99]. При продлении тренировок до 18 мес. у мужчин продолжало улучшаться СЗКЖ, тогда как у женщин дополнительного положительного воздействия не было.

Заключение

На сегодняшний день ХОБЛ, наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, входит в группу хронических заболеваний, на долю которых приходится около 1/3 среди всех других форм патологии человека. По прогнозам мировых исследователей, уровень заболеваемости ХОБЛ будет продолжать расти, и особенно заметно — среди женщин. В связи с этим в будущем следует обращать больше внимания на особенности диагностики, клинического течения и лечения женщин, страдающих ХОБЛ, и углубить научные исследования в этом направлении.

Литература

1. *Mannino D.M., Buist A.S.* Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future Trends. *Lancet* 2007; 370: 765–773.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007 (www.goldcopd.com).
3. *Celli B.R., MacNee W., Agusti A.G. et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
4. A report of the task force on the NIH's women's health research agenda for the twenty-first century. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1999. NIH Publication No. 99–4385.
5. *Чучалин А.Г.* Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М.; 2003.
6. http://nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.htm
7. *Soriano J.R., Maier W.C., Egger P. et al.* Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789–794.
8. *Feenstra T.L., van Genugten M.L., Hoogenveen R.T. et al.* The impact of ageing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 590–596.
9. *Miller J.D., Foster T., Boulanger L. et al.* Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD* 2005; 2: 311–318.
10. *Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M.* Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *J. A. M. A.* 2005; 294: 1255–1259.
11. *Brett K.M., Hayes S.G.* Women's health and mortality chart-book. Washington, DC: DHHS Office on Women's Health; 2004.
12. *Mathers D.M., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
13. *Chapman K.R.* Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 331–341.
14. *Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
15. *Vestbo J.* Epidemiology. In: Voelkel N.F., MacNee W., eds. *Chronic obstructive lung disease.* Hamilton, Canada: BC Decker Inc.; 2002. 41–55.
16. *Esson K., Leeder S.R.* The millennium development goals and tobacco control: an opportunity for global partnership. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. World Health Organization. *Gender, health, and tobacco.* Geneva: World Health Organization; 2003.
18. *Ernster V.* Women and the tobacco epidemic: challenges for the 21st century. Geneva: World Health Organization; 2001.
19. *Mackay J., Amos A.* Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123–130.
20. The European tobacco control report 2007. Geneva: World Health Organization, 2007; 153.
21. *Герасименко Н.Ф., Заридзе Д.Г., Сахарова Г.М.* Здоровье или табак. М.: Форум "Здоровье или табак"; 2007.
22. *Mollerup S., Ryberg D., Hewer A. et al.* Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res.* 1999; 59: 3317–3320.
23. *Han W., Pentecost B.T., Pietropaolo R.L. et al.* Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. *Mol. Carcinog.* 2005; 44: 202–211.
24. *Benowitz N.L., Lessov-Schlaggar C.N., Swan G.E., Jacob P. III.* Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79: 480–488.
25. *Xu X., Li B., Wang L.* Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 477–483.
26. *Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Shouten J.P.* Smoking, changes in smoking habits, and rates of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056–1061.
27. *Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al.* Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospi-

- talization for COPD: results from a Danish longitudinal study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (4): 822–827.
28. *Carter R., Nicotra B., Huber G.* Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD. *Chest* 1994; 106 (6): 1730–1739.
 29. *Camilli A.E., Burrows B., Knudson R.J. et al.* Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 794–799.
 30. *Peat J.K., Woolcock A.J., Cullen K.* Decline of lung function and development of chronic airflow limitation: a longitudinal study of smokers and non-smokers in Busselton, Western Australia. *Thorax* 1990; 45: 32–37.
 31. *Anthonisen N.R., Connet J.E., Murray R.P.* for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
 32. *de Torres J., Campo A., Casanova C. et al.* Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respiration* 2006; 73: 306–310.
 33. *Birring S.S., Brightling C.E., Bradding P. et al.* Clinical, radiological, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1078–1083.
 34. *He J., Gu D., Wu X. et al.* Major causes of death among men and women in China. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1124–1134.
 35. *Ramirez-Venegas A., Sansores R.H., Perez-Padilla R. et al.* Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 393–397.
 36. *Dockery D.W., Pope C.A., Xu X. et al.* An association between air pollution and mortality in six US cities. *N. Engl. J. Mod.* 1993; 329: 1753–1759.
 37. *Tao X., Hong C.J., Yu S. et al.* Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci. Total Environ.* 1992; 127: 57–67.
 38. *Pandey M.R.* Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39: 337–339.
 39. *Amoli K.* Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 659–663.
 40. *Dossing M., Khan J., al-Rabiah F.* Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respir. Med.* 1994; 88: 519–522.
 41. *Perez-Padilla R., Regalado U., Vedral S. et al.* Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 701–706.
 42. *Gan W.Q., Man S.F., Postma D.S. et al.* Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2006; 7: 52.
 43. *Kanner R.E., Connett J.E., Altose M.D. et al.* Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 956–961.
 44. *Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. et al.* Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1770–1777.
 45. *Rijcken B., Schouten J.P., Xu X. et al.* Airway hyperresponsiveness to histamine is associated with accelerated decline of FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1377–1382.
 46. *Martinez F.J., Curtis J.L., Sciurba F. et al.* Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 243–252.
 47. *Becklake M.R., Kauffmann F.* Gender differences in airway behaviour over a human life span. *Thorax* 1999; 54: 1119–1138.
 48. *Kelly R.W., Illingworth P., Baldie G. et al.* Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 253–258.
 49. *Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al.* Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1304–1309.
 50. *Kauffmann T., Becklake M.R.* Sex and gender. *Eur. Respir. Mon.* 2000; 15: 288–304.
 51. *Lee P., Gildea T.R., Stoller J.K.* Emphysema in nonsmokers: alpha-1-antitrypsin deficiency and other causes. *Cleveland Clin. J. Med.* 2002; 69: 928–946.
 52. *Silverman E.K., Weiss S.T., 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: 1770–1778.
 53. *Silverman E.K., Weiss S.T., Drazen J.M. et al.* Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2152–2158.
 54. *Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C. et al.* Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1435–1438.
 55. *Varkey A.* Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 98–103.
 56. *Torday J.S., Nielsen H.C.* The sex difference in fetal lung surfactant production. *Exp. Lung Res.* 1987; 1: 1–19.
 57. *Fleisher B., Kulovich M.V., Hallman M., Gluck L.* Lung profile: sex differences in normal pregnancy. *Obstetr. and Gynecol.* 1985; 66: 327–330.
 58. *Thurlbeck W.M.* Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982; 37: 564–571.
 59. *Quanjer P.H., Borsboom G.J., Brunekreff B. et al.* Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19: 135–142.
 60. *Clausen J.L., Coates A.L., Quanjer P.H.* Measurement of lung volumes in humans: review and recommendations from an ATS / ERS workshop. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1205–1206.
 61. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1202–1218.
 62. *Chapman K.R., Tachkin D.P., Pye D.J.* Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691–1695.
 63. *Anthonisen N.R., Wooldrage K., Manfreda J.* Use of spirometry and respiratory drugs in Manitobans over 35 years of age with obstructive lung diseases. *Can. Respir. J.* 2005; 12: 69–74.
 64. *Watson L., Vestbo J., Postma D.S. et al.* Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98: 1207–1203.
 65. *Camp P.G., Goring S.M.* Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 686–691.

66. *de Torres J.P., Casanova C., Hernandez C. et al.* Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005; 128: 2012–2016.
67. *Di Marco F., Verga M., Reggente M. et al.* Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir. Med.* 2006; 100: 1767–1774.
68. *Watson L., Vonk J.M., Lofdahl C.G. et al.* Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the EUROSCOP study. *Respir. Med.* 2006; 100: 746–753.
69. *Cydulka R.K., Rowe B.H., Clark S. et al.* Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12: 1173–1179.
70. *Gift A.G., Shepard C.E.* Fatigue and other symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do women and men differ? *J. Obstetr. Gynecol. Neonat. Nurs.* 1999; 28: 201–208.
71. *Katzura H., Yamada K., Wakagayashi R., Kida K.* Gender-associated differences in dyspnea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 427–432.
72. *Low G., Gutman G.* Examining the role of gender in health-related quality of life: perceptions of older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Gerontol. Nurs.* 2006; 21: 42–49.
73. *Hesselink A.E., van der Windt P.A., Penninx B.W. et al.* What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *J. Asthma* 2006; 43: 513–519.
74. *Stahl E., Lindberg A., Jansson S.A. et al.* Health-related quality of life is related to COPD severity. *HLth Qual. Life Outcomes* 2005; 3: 56.
75. *Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H., Postma D.S.* Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162.
76. *Lee T.A., Weiss K.B.* Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
77. *Katsura H., Kida K.* A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949–1955.
78. *Чучалин А.Г.* (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа): Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
79. *Krzyzanowski M., Robbins D.R., Lebowitz M.D.* Smoking cessation and changes in respiratory symptoms in two populations followed for 13 years. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22: 666–673.
80. *Anthonisen N., Connet J., Kiley J. et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
81. *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.
82. *Scharf D., Shiffman S.* Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analysis of clinical trials of bupropion SR. *Addiction.* 2004; 99: 1462–1469.
83. *Grütz E.R., Nielsen I.R., Brooks L.A.* Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological, and behavioral factors. *J. Am. Med. Wom. Assoc.* 1996; 51: 35–42.
84. *Bjornson W., Rand C., Connett J.E. et al.* Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am. J. Publ. Hlth* 1995; 85: 223–230.
85. *Panday S., Reddy S.P., Ruiter R. et al.* Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. *J. Adolesc. Hlth* 2007; 40: 144–150.
86. *O'Hara P., Connett J.E., Lee W.W. et al.* Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (9): 821–830.
87. *Wise R.A., Enright P.L., Connett J.E. et al.* Effect of weight gain on pulmonary function after smoking cessation in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3): 866–872.
88. *Dales R.E., Mehdizadeh A., Aaron S.D. et al.* Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 319–322.
89. *Ленней Дж., Иннс Дж.А., Кромптон Дж.К.* Неправильное использование ингаляторов: оценка ингаляционной техники и предпочтений пациентов при сравнении семи различных ингаляционных устройств. *Пульмонология* 2005; 4: 80–84.
90. *Goodman D.E., Israel E., Rosenberg M. et al.* The influence of age, diagnosis and gender on proper use of metered dose inhalers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1256–1261.
91. *Vestbo J., Soriano J.B., Anderson J.A. et al.* Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir. Med.* 2004; 98: 1045–1050.
92. *O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
93. *Convery R.P., Leitch D.N., Bromly C. et al.* Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naïve individuals—a lesser benefit in females. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 19–24.
94. *Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al.* Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: The UPLIFT trial. *COPD* 2004; 1: 303–312.
95. *Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.* for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
96. *Cooper J.D., Trulock E.P., Triantafillou A.N. et al.* Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109: 106–119.
97. *National Emphysema Treatment Trial Research Group.* Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1075–1082.
98. *Haggerty M.C., Stockdale-Woolley R., Zuwallack R.* Functional status in pulmonary rehabilitation participants. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1999; 19: 35–42.
99. *Foy C.G., Rejeski W.J., Berry M.J. et al.* Gender moderates the effects of exercise therapy on health-related quality of life among COPD patients. *Chest* 2001; 119: 70–76.

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова"; тел. / факс: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru
 Капустина Валентина Андреевна – аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: kapustina@pochta.ru

Поступила 29.12.08
 © Овчаренко С.И., Капустина В.А., 2009
УДК 616.24-036.12-055.2