

СВЯЗЬ ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ С СОДЕРЖАНИЕМ В КРОВИ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Павлова О.В.¹, Кичигин В.А.², Герасимова Л.И.³

¹БУ «Городской клинический центр», Минздрава Чувашии, Чебоксары, e-mail: olya9331@rambler.ru;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары;

³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

Изучено содержание в крови гормонов надпочечников у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Выявлено снижение концентрации дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) у 55% пациентов, кортизола – у 25,4% пациентов. Изменения альдостерона не были значимыми. Показателем тяжести ХОБЛ может быть уровень ДГЭАС, который снижается с тяжестью ХОБЛ, ее обострением, нарастанием дыхательной недостаточности, прогрессированием группой риска обострений А, В, С, D. Наблюдается прямая связь содержания ДГЭАС с функцией внешнего дыхания, сатурацией артериальной крови и обратная с выраженностью кашля и одышки, индексами ADO и BODE. Лечение приводит к росту ДГЭАС только у категории пациентов, где он был изначально низким и в ходе лечения улучшалась сатурация и снижались воспалительные сдвиги в крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат, альдостерон.

RELATIONSHIP OF THE COURSE OF COPD WITH THE MAINTENANCE IN BLOOD OF HORMONES OF ADRENAL CORTEX

Pavlova O.V.¹, Kichigin V.A.², Gerasimova L.I.³

¹Municipal Clinical Centre, Cheboksary, e-mail: olya9331@rambler.ru;

²The Ulianov Chuvash State University, Cheboksary;

³SAI SVE of Chuvashia "Postgraduate Doctors' Training institute" Health Care Ministry of Chuvashia, Cheboksary

Studied the blood levels of adrenal hormones in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Decreasing of concentration of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in 55% of patients, cortisol – 25.4% of patients. Changes in aldosterone were not significant. Indicator of severity of COPD may be the level of DHEAS, which declines with COPD severity, exacerbation, increase in respiratory failure, the progression risk of exacerbations A, B, C, D. There is a direct association of the content of DHEAS, with the function of external respiration, saturation of arterial blood and reverse the severity of cough and dyspnea, index BODE and index ADO. Treatment leads to increased DHEAS only category of patients where it was initially low in the course of treatment has improved saturation and reduced the inflammatory changes in the blood.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate, aldosterone.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем мировой медицины и в настоящее время занимает 4-е место среди причин смертности во всем мире, к 2020 году прогнозируется уже 3-е место [2; 5].

ХОБЛ характеризуется системными изменениями со стороны различных органов и систем [10]. Есть сведения, что у больных ХОБЛ меняется содержание гормонов коры надпочечников: альдостерона, кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС). Результаты исследований свидетельствуют о росте содержания кортизола [14] и альдостерона [4], есть сведения о нормальном и пониженном уровне кортизола у больных ХОБЛ [6; 13]. Также есть указания на частое снижение концентрации ДГЭАС в крови при данном заболевании [1; 8].

Цель исследования: изучить содержание гормонов коры надпочечников и оценить их связь с течением ХОБЛ.

Материалы и методы. Основная группа составлена из 71 больного ХОБЛ (60 мужчин и 11 женщин), проходивших лечение в пульмонологическом отделении Республиканской клинической больницы (г. Чебоксары), средний возраст - $61,5 \pm 1,1$ года ($M \pm m$). Группа сравнения составлена из 46 здоровых жителей Чувашии, средний возраст – $53,6 \pm 1,3$ года.

В исследование не включали пациентов, имеющих острые и тяжелые хронические заболевания. Сопутствующую патологию (ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, остеоартроз, хронические болезни органов пищеварения) имели 39 пациентов. При анализе учитывали тяжесть ХОБЛ (легкая - 7 чел., средней тяжести - 23 чел., тяжелая - 32 чел., крайне тяжелая - 9 чел.), фазу (обострение - 60 чел., ремиссия - 11 чел.) и вариант (бронхитический - 44 чел., эмфизематозный - 25 чел., смешанный - 2 чел.) заболевания, рассчитывали прогностические индексы ADO и BODE [2]. Для диагностики обострения ХОБЛ и его тяжести использовались критерии N.R. Anthonisen et al. (1987) [7]. Производилась интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на пациента с выделением групп риска: А - 6 чел., В – 17 чел., С - 9 чел., D - 39 чел. [2].

Выраженность одышки и кашля оценивали при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) на линии длиной 10 см [9]. Крайние значения шкалы соответствуют тяжелой одышке (10 баллов) и отсутствию одышки (0 баллов). Для оценки выраженности одышки также использовали модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council – mMRC) с оценкой от 0 до 4 баллов [5]. По mMRC 0 баллов имел 1 чел., 1 балл - 3 чел., 2 балла - 20 чел., 3 балла – 33 чел., 4 балла – 14 чел.

Для оценки физических возможностей проводился тест с 6-минутной ходьбой [5]. О степени дыхательной недостаточности (ДН) судили по сатурации артериальной крови (SaO_2 , %) [3], определяемой пульсоксиметром «Окситест-1». При значениях $\text{SaO}_2 > 94\%$ устанавливали ДН 0 степени (ДН-0 - 15 чел.), 90-94% - ДН-I (37 чел.), 75-89% – ДН-II (19 чел.), $<75\%$ – ДН-III (0 чел.).

Из показателей спирограммы учитывали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ_1), модифицированный индекс Тиффно ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$), пиковую объемную скорость (ПОС). Показатели приводили в процентах от должных величин. Определяли содержание кортизола, ДГЭАС, альдостерона методами иммуноферментного анализа. Показатели оценивались на момент поступления и перед выпиской.

На момент поступления в стационар никто из пациентов не получал системные глюкокортикоиды (ГКС). Лечение проводили в соответствии с национальными рекомендациями: ингаляционные ГКС, бронхолитики, отхаркивающие, при инфекционном обострении – антибактериальные препараты [3]. У 33 больных использовали системные ГКС: пероральные – 5 чел., инъекционные – 20 чел., пероральные и инъекционные - 8 чел.

Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 6.0. Вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$), коэффициент корреляции по Спирману (r_s). О различиях между 2 группами судили по t-критерию Стьюдента (p), а при малом количестве наблюдений – по U-критерию Манна-Уитни (p_{m-u}). Для оценки различий между 3 группами использовали критерий Крускала-Уоллиса (p_{k-w}). Динамические различия оценивали по критерию Вилкоксона. Результаты считали значимыми при вероятности ошибки (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение. В группе больных ХОБЛ по отношению к группе сравнения выявлено снижение содержания ДГЭАС и повышение концентраций кортизола и альдостерона, хотя по альдостерону различия статистически не улавливались (табл. 1).

Таблица 1

Содержание в крови гормонов коры надпочечников у больных ХОБЛ

Показатели, единицы измерения	Группа ХОБЛ	Группа сравнения	Достоверность различий, p
ДГЭАС, мкг/мл (мужчины)	1,32±0,14	2,22±0,24	<0,001
ДГЭАС, мкг/мл (женщины)	0,81±0,22	1,19±0,28	>0,05
ДГЭАС, мкг/мл (общая группа)	1,24±0,13	1,89±1,20	0,005
Кортизол, нмоль/л	572,7±39,3	421,9±22,4	0,010
Альдостерон, пг/мл	112,4±14,5	103,5±5,3	>0,05

Среди больных ХОБЛ низкие показатели ДГЭАС наблюдались у 55% пациентов, высокие уровни кортизола – у 25,4% пациентов, высокие уровни альдостерона – у 21,3% пациентов.

Выявлена зависимость уровней гормонов коры надпочечников с тяжестью заболевания. Уровень ДГЭАС прогрессивно снижался, а кортизола и альдостерона возрастал при усилении тяжести заболевания (табл. 2). При анализе зависимости содержания гормонов от одышки по mMRC выявлена аналогичная тенденция.

Таблица 2

Гормоны коры надпочечников и клинические показатели у больных с различной тяжестью ХОБЛ

Показатели, единицы измерения	легкая (n=7)	средняя тяжесть (n=23)	тяжелая (n=32)	крайне тяжелая (n=9)	p_{k-w} между группами
ДГЭАС, мкг/мл	1,91±0,53	1,29±0,24	1,16±0,18	0,76±0,21	0,077

Кортизол, нмоль/л	322,4±42,1	539,3±57,8	598,9±63,3	643,9±140,6	0,058
Альдостерон, пг/мл	34,4±13,9	104,2±22,4	151,8±28,0	81,7±22,5	0,243
Одышка по ВАШ, балл	5,7±1,2	7,2±0,3	8,1±0,3	8,6±0,6	0,010
Одышка по mMRC, балл	2,1±0,5	2,7±0,1	2,8±0,1	3,3±0,2	0,085
Кашель по ВАШ, балл	6,5±0,8	7,1±0,4	6,9±0,4	7,2±0,6	0,884
SaO ₂ , %	95,3±1,2	93,0±0,7	91,2±0,9	87,2±1,4	0,005
Тест с 6-минутной ходьбой, м	401,4±62,3	291,6±23,0	292,9±21,5	258,8±86,3	0,243

Уровни ДГЭАС и кортизола при любой степени тяжести ХОБЛ, кроме легкой, достоверно различались от показателей в группе сравнения. Одновременное сравнение групп по степени тяжести заболевания по методу Крускала-Уоллиса по содержанию ДГЭАС и кортизола показало значения, близкие к статистически значимым – $p_{k-w}=0,077$ и $p_{k-w}=0,058$ (табл. 2).

На показатели гормонов, особенно ДГЭАС, могли оказывать влияние сопутствующие заболевания, поэтому проведена оценка гормонального статуса в зависимости от наличия соматической патологии. Уровень ДГЭАС у пациентов с сопутствующей патологией составил $0,98±0,12$ мкг/мл, у пациентов без сопутствующих заболеваний – $1,56±0,24$ мкг/мл ($p=0,026$). Уровни других гормонов у пациентов с сопутствующей патологией и без нее существенно не различались: кортизол – $493,8±84,3$ против $525,3±78,8$ нмоль/л ($p>0,05$), альдостерон – $121,1±32,5$ против $86,8±38,7$ пг/мл ($p>0,05$).

Отмечена связь гормонов с фазой заболевания. В фазу обострения по сравнению с фазой ремиссии частота низких уровней ДГЭАС составила 60% против 27,3% ($p_{\chi^2}=0,045$), частота гиперкортизолемии – 26,7% против 18,2% ($p_{\chi^2}=0,031$), частота гиперальдостеронемии – 14,5% против 11% ($p_{\chi^2}>0,05$). Тяжесть обострения существенно не отражалась на уровнях гормонов.

При анализе гормонов у больных отмечено достоверное снижение уровня ДГЭАС с нарастанием степени ДН, о которой судили по показателям SaO₂ (табл. 3). Изменения кортизола и альдостерона не были значимыми.

Таблица 3

Уровень гормонов у больных ХОБЛ в зависимости от степени ДН

Показатели, единицы измерения	ДН-0 (SaO ₂ > 94%) (n=15)	ДН-I (SaO ₂ 90-94%) (n=37)	ДН-II (SaO ₂ 75-89%) (n=19)	p _{m-u} между группами		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ДГЭАС, мкг/мл	1,81±0,28	1,22±0,19	0,82±0,15	0,018	0,003	>0,05
Кортизол, ммоль/л	456,9±91,0	554,2±43,9	598,3±98,2	>0,05	>0,05	>0,05
Альдостерон, пг/мл	106,6±29,0	118,5±21,6	179,2±50,8	>0,05	>0,05	>0,05

Имелись статистически незначимые различия по гормональному статусу между группами риска обострений. Уровень ДГЭАС падал при нарастании группы риска, кортизола

– нарастал. Уровень альдостерона в группе D несколько снижался (табл. 4). Причиной падения уровня альдостерона в группе D может служить обострение заболевания и острая гипоксия, которые могут приводить к снижению концентрации альдостерона в крови [11; 12].

Таблица 4

Уровень гормонов коры надпочечников у больных ХОБЛ в зависимости от группы риска обострений

Показатели, единицы измерения	A (n=6)	B (n=17)	C (n=9)	D (n=39)
ДГЭАС, мкг/мл	1,58±0,32	1,51±0,37	1,38±0,18	1,03±0,15
Кортизол, нмоль/л	304±42	489±81	580±125	599±55
Альдостерон, пг/мл	73,6±25,3	126,9±46,3	159±42,7	124,1±23,2

Корреляционный анализ выявил связь гормонов коры надпочечников с проявлениями ХОБЛ (табл. 5). Уровень ДГЭАС отрицательно коррелировал с возрастом пациентов, тяжестью ХОБЛ, выраженностью одышки по ВАШ и по mMRC, выраженностью кашля по ВАШ, со степенью легочной гипертензии (ЛГ), индексами BODE и ADO. Положительная корреляция отмечалась с результатами теста с 6-минутной ходьбой, SaO₂. Уровень кортизола положительно коррелировал с выраженностью кашля по ВАШ, уровнем лейкоцитов, отрицательная связь выявлена с индексом массы тела. Уровень альдостерона имел связь только со степенью ЛГ.

Таблица 5

Связь уровня гормонов коры надпочечников с клинико-лабораторными характеристиками у больных ХОБЛ

Гормон	Показатель	Коэффициент корреляции, r _s	p
ДГЭАС	Возраст пациентов	-0,47	<0,001
	Степень тяжести ХОБЛ	-0,24	0,046
	Степень одышки по mMRC	-0,30	0,011
	Степень одышки по ВАШ	-0,28	0,019
	Степень кашля по ВАШ	-0,28	0,021
	Тест с 6-минутной ходьбой	+0,41	0,026
	SaO ₂	+0,47	<0,001
	Степень ДН	-0,38	0,001
	СГД ЛА	-0,46	0,007
	Индекс BODE	-0,75	0,002
Индекс ADO	-0,52	0,001	
Кортизол	Степень кашля по ВАШ	+0,24	0,049
	Уровень лейкоцитов	+0,33	0,006
	Индекс массы тела по Кетле	-0,35	0,004
Альдостерон	Степень ЛГ	+0,47	0,023

Из гормонов коры надпочечников связь с параметрами функции внешнего дыхания обнаруживал только уровень ДГЭАС: с ОФВ₁ (r_s=+0,37, p=0,006), с ПОС (r_s=+0,33, p=0,048) и

с ФЖЕЛ($r_s=+0,32$, $p=0,051$). Учитывая, что наиболее тесную связь с проявлениями ХОБЛ имеет ДГЭАС, проанализированы особенности болезни у пациентов с низким и нормальным уровнем ДГЭАС. У больных с низким уровнем гормона был выше стаж заболевания, выраженность кашля и одышки по ВАШ, хуже результаты теста с 6-минутной ходьбой (табл. 6).

Таблица 6

Характеристики ХОБЛ у больных с различным уровнем ДГЭАС

Показатели, единицы измерения	Низкий уровень (n=39)	Нормальный уровень (n=31)	p_{m-u}
Средний возраст, годы	63,9±1,4	57,3±2,1	0,013
Стаж заболевания, годы	23,2±1,5	18,0±2,3	0,039
Стаж курения, годы	26,8±3,1	23,5±3,3	>0,05
Степень одышки по ВАШ, баллы	8,2±0,2	6,9±0,4	0,019
Степень кашля по ВАШ, баллы	7,6±0,2	6,2±0,4	0,018
Степень одышки по mMRC, баллы	3,1±0,1	2,4±0,2	0,001
Тест с 6-минутной ходьбой, м	245,4±16,0	375,3±40,5	0,014

По данным обследования, в группе пациентов с низким уровнем ДГЭАС были существенно ниже показатели сатурации в артериальной крови и хуже показатели спирограммы (табл. 7).

Таблица 7

Показатели сатурации и спирограммы у больных ХОБЛ в зависимости от уровня ДГЭАС

Показатели, единицы измерения	Низкий уровень (n=39)	Нормальный уровень (n=31)	p_{m-u}
SaO ₂ , %	90,1±0,7	94,0±0,7	<0,001
ОФВ ₁ , % от должного	36,9±2,4	45,5±4,8	0,029
ПОС, % от должного	25,9±2,6	37,0±5,2	0,040
ЖЕЛ, % от должного	54,8±3,8	60,5±4,7	>0,05
ФЖЕЛ, % от должного	55,7±3,5	63,1±5,5	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	64,8±1,2	65,8±1,7	>0,05

Проведен анализ клинических и лабораторных показателей в группах с нормальным и высоким уровнем кортизола в крови. У обследуемых с высоким содержанием кортизола уровни ОФВ₁ и ПОС были ниже, чем у обследуемых с нормальным содержанием гормона: 35,3±3,0% против 44,2±3,9% ($p_{m-u}=0,046$) и 24,9±3,1% против 33,2±3,8% ($p_{m-u}=0,040$). У больных, не получавших системных ГКС, терапия ХОБЛ ожидаемо приводила к уменьшению одышки, кашля и ФВД (табл. 8).

Таблица 8

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных с ХОБЛ
(не получавших системные ГКС)

Показатели, единицы измерения	До лечения (n=37)	После лечения (n=37)	p _w
Степень одышки по ВАШ, баллы	7,0±0,3	5,8±0,3	<0,001
Степень кашля по ВАШ, баллы	6,4±0,4	4,4±0,3	<0,001
Степень одышки по mMRC, баллы	2,6±0,1	1,8±0,1	<0,001
SaO ₂ , % от должной	93,7±0,5	95,5±0,6	<0,001
ОФВ ₁ , % от должной	49,1±2,5	56,8±4,1	0,007
ПОС, % от должной	37,6±3,4	45,2±3,8	0,001
ЖЕЛ, % от должной	67,0±3,6	71,7±4,1	0,017
ФЖЕЛ, % от должной	70,8±2,9	71,3±3,0	0,013
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	67,2±1,0	66,9±1,2	>0,05
ДГЭАС, мкг/мл (мужчины)	1,58±0,20	1,30±0,12	>0,05
ДГЭАС, мкг/мл (женщины)	1,05±0,26	1,01±0,28	>0,05
ДГЭАС, мкг/мл (всего)	1,50±0,18	1,26±0,11	>0,05
Кортизол, нмоль/л	527,1±48,9	552,8±51,7	>0,05
Альдостерон, пг/мл	140,0±28,6	151,1±31,4	>0,05

Несмотря на существенные клинические изменения, концентрация гормонов в крови не претерпела сколько-либо значительных сдвигов. Так, у пациентов снижался уровень ДГЭАС, незначительно возрастали кортизол и альдостерон (табл. 8).

Проведен анализ динамики содержания гормонов в группах пациентов с уменьшением и без уменьшения одышки по mMRC. Установлено, что у больных ХОБЛ с уменьшением одышки и исходно низкими уровнями ДГЭАС происходит рост его концентрации с 0,62±0,06 до 0,72±0,08 мкг/мл (p_w=0,049). В группе без уменьшения одышки концентрация ДГЭАС не претерпела изменений: 0,56±0,10 мкг/мл до лечения и 0,56±0,13 мкг/мл после лечения.

Уменьшение воспаления, о чем судили по снижению лейкоцитоза и сдвига в лейкограмме, также способствовало росту ДГЭАС у пациентов с его изначально низким уровнем с 0,47±0,09 до 0,66±0,15 мкг/мл (p_w=0,043). В группе без снижения лейкоцитоза и левоядерного сдвига динамики ДГЭАС не произошло: 0,60±0,06 мкг/мл до лечения и 0,60±0,07 мкг/мл после лечения. Значимой динамики альдостерона и кортизола в описываемых случаях не происходило.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о связи гормонов коры надпочечников с течением ХОБЛ. Существует связь их концентрации с тяжестью заболевания и степенью ДН. Уровень ДГЭАС имеет более наглядные связи с и проявлениями болезни, чем содержание кортизола и альдостерона. Можно говорить о «синдроме низкого ДГЭАС» при данном заболевании и считать его, наряду со спирографическими показателями и тестом 6-минутной ходьбы, одним из индикаторов тяжести ХОБЛ.

В ходе лечения показатели гормонов в целом не улучшаются, что говорит о стойкости изменений. ДГЭАС даже несколько снижался, что, видимо, связано с тем, что больные имели обострение заболевания и двух недель стационарного лечения могло оказаться недостаточно

для нормализации показателей. Однако у пациентов с исходно низкими значениями ДГЭАС наблюдается рост гормона при ослаблении воспаления и снижении гипоксии.

Выводы:

1. У больных ХОБЛ выявлено снижение в крови уровня ДГЭАС и повышение уровня кортизола и альдостерона, что отражает тяжесть заболевания. Более показательными являются изменения ДГЭАС, низкие уровни которого выявлены у 55% пациентов ХОБЛ.

2. Выявлена обратная связь уровня ДГЭАС с выраженностью одышки и кашля по ВАШ, индексами BODE и ADO, прямая – с показателями сатурации в артериальной крови, показателями функции внешнего дыхания, дистанцией по тесту с 6-минутной ходьбой.

3. Содержание кортизола прямо связано с интенсивностью кашля ($r=+0,24$), лейкоцитозом ($r=+0,33$), лейкоцитарным индексом интоксикации ($r=+0,29$) и обратно коррелирует с индексом массы тела ($r=-0,35$).

4. Стандартная терапия ХОБЛ в целом не влияет на содержание в крови гормонов надпочечников. Снижение гипоксии и воспаления способствует росту ДГЭАС у больных с его исходно низким содержанием в крови.

Список литературы

1. Андрогенный дефицит у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Подзолков, И.Д. Медведев, Т.И. Ишина и др. // Врач. – 2011. – № 8. – С. 75-78.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. - М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
3. Пульмонология : национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
4. Пуртова Л.Л. Изменения кардиореспираторной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных хроническим обструктивным бронхитом с наличием хронического легочного сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.05, 14.00.06) / Тюменская гос. мед. акад. – Тюмень, 2002. – 20 с.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. - М. : Атмосфера, 2011. – 568 с.
6. Anand I.S., Chandrashekhara Y., Ferrari R. et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery // Circulation. - 1992. - V. 86. - P. 12–21.

7. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Intern. Med.* - 1987. - V. 106. - P. 196-204.
8. Hak A.E., Witteman J.C., de-Jong F.H. et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2002. - V. 87. - № 8. - P. 3632-3639.
9. Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea // *Rehab. Nurs.* - 1989. - V. 14. - P. 313–333.
10. Maio S., Baldacci S., Carrozzi L. et al. The global burden of chronic respiratory diseases // *Breathe*. - 2006. - Vol. 3 (1). - P. 20-29.
11. Papanek P., Jankowski B., Raff H. Aldosterone release from adrenal cells is inhibited by reduced oxygen levels in vitro during maturation in rabbits // *Reprod. Fertil. Dev.* - 1996. - V. 8. - P. 1131-1136.
12. Raff H., Jankowski B., Engeland W., Oaks M. Hypoxia in vivo inhibits aldosterone synthesis and aldosterone synthase mRNA in rats // *J. Appl. Physiol.* - 1996. - V. 81 (2). - P. 604-610.
13. Scavini S., Volterrani M., Vitacca M. et al. Plasma hormone levels and haemodynamics in patients with chronic obstructive lung disease // *Monaldi Arch Chest Dis.* - 1996. - V. 51. - P. 380–386.
14. Varsha Taskar Anxiety and depression in women with COPD. – URL: <http://www.chestnet.org/memberResources/downloads/networks/2007/womenshealth.pdf>. 2006.