

Jan Szczegieliak, Katarzyna Bogacz, Jacek Łuniewski, Edyta Majorczyk, Andrzej Tukiendorf, Marcin Czerwiński

Instytut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii Politechniki Opolskiej
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. J. Szczegieliak

Wpływ fizjoterapii na stężenie interleukiny-8 u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

The influence of physiotherapy on the concentration of interleukin-8 in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease

Projekt badawczy, kierownik: Marcin Czerwiński, praca statutowa NBS 40/08

Temat pracy: „Wysiłek fizyczny a ekspresja cytokin i chemokin u chorych z przewlekłymi chorobami płuc”

Abstract

Background: Interleukin-8 (IL-8, CXCL8), chemokine produced by macrophages and epithelium cells, plays a major role in activating neutrophils and eosinophils in the airways of patients with COPD and might act as a stimulator of inflammatory process. The aim of the research was to assess whether pulmonary physiotherapy influences the concentration of IL-8 in the induced sputum of patients with COPD.

Material and methods: The study included 44 patients (21 males, 23 females, average age 56.47 ± 9.52) with COPD treated in Physiotherapy Department of MSWiA Hospital in Glucholazy, with unchanged pharmacological treatment for the duration of the therapy. Before treatment, efficiency treadmill test by Bruce modified protocol and dyspnea assessment with the modified 20-point Borg scale was given to qualify each patient for physiotherapy. All patients participated in a 3-week multi-treatment pulmonary physiotherapy programme based on efficiency training on a cycloergometer. The physical workload was determined individually for each patient based on the assessment of individual exercise tolerance. Standard physiotherapy programme also included respiratory muscles' training with particular emphasis on training of abdominal muscles and diaphragm, inhalations with isotonic saline, drainage, chest clapping, relaxations and walking. IL-8 concentration in each patient's induced sputum was collected prior to complex physiotherapy, and after it has been completed. IL-8 concentration was determined with the use of the ELISA test.

Results: It was found that the concentration of IL-8 was significantly lower in patients with COPD after a 3-week physiotherapy programme. It fell from 18.91 ± 25.2 to 9.69 ± 14.06 ng/ml ($p = 0.0215$). The most significant IL-8 concentration decrease was observed in patients with the highest initial level of IL-8.

Conclusions: The study shows that multi-treatment pulmonary physiotherapy causes decrease of IL-8 level in the induced sputum in patients with COPD, what can suggest decrease activity of neutrophils, which may be one of the factors leading to the improvement in patients' clinical condition.

Key words: interleukin-8, chronic obstructive pulmonary disease, physiotherapy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 3: 184–188

Streszczenie

Wstęp: Interleukina-8, chemokina produkowana przez makrofagi i komórki nabłonka, silny chemoatraktant dla neutrofilii, odgrywa zasadniczą rolę w aktywacji neutrofilów i eozynofilów w drogach oddechowych u chorych na POChP i może służyć jako marker nasilenia reakcji zapalnej. Zapalenie to w przypadku pacjentów z POChP może charakteryzować się zwiększoną liczbą neutrofilów w płwocinie, a także podwyższonym stężeniem interleukiny-8.

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu fizjoterapii na stężenie interleukiny-8 w indukowanej płwocinie u chorych na POChP.

Adres do korespondencji: prof. nadzw. dr hab. n. med. Jan Szczegieliak, Szpital Specjalistyczny MSWiA w Glucholazach, ul. Karłowicza 40, 48–340 Glucholazy, tel.: 77 408 01 65, faks: 77 439 38 61, e-mail: dul@szpitalmsw-glucholazy.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.09.2010 r.
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 0867–7077

Materiał i metody: Badaniami objęto 44 chorych (21 mężczyzn, 23 kobiety, średnia wieku $56,47 \pm 9,52$) leczonych w SP ZOZ Szpitalu Specjalistycznym MSWiA w Głuchołazach, usprawnianych w Dziale Usprawniania Leczniczego, z rozpoznąną POChP (wskaźnik $FEV_1\%VC < 65\%$), z niezmiennym się leczeniem farmakologicznym w trakcie fizjoterapii. U wszystkich chorych przed fizjoterapią przeprowadzono test wydolnościowy na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a oraz dokonano oceny duszności na podstawie 20-punktowej skali Borga w celu kwalifikacji do fizjoterapii. U wszystkich chorych zastosowano kompleksową 3-tygodniową fizjoterapię pulmonologiczną, której podstawą był trening wydolnościowy na ergometrze rowerowym. Wielkość obciążeń treningowych dobierano indywidualnie dla każdego chorego na podstawie oceny tolerancji wysiłku. Standardowy program fizjoterapii obejmował również ćwiczenia mięśni oddechowych, ze szczególnym uwzględnieniem mięśni brzucha i przepony, inhalacje z roztworu izotonicznego NaCl, drenaż utożeniowy z oklepywaniem klatki piersiowej, relaksację oraz spacer. U wszystkich chorych oznaczono stężenie IL-8 w indukowanej płwocinie przed rozpoczęciem kompleksowej fizjoterapii i po jej zakończeniu. Stężenie IL-8 określono za pomocą testu ELISA.

Wyniki: Wykazano, że stężenie interleukiny-8 było istotnie niższe po 3-tygodniowej fizjoterapii. Interleukina-8 w płwocinie spadła od $18,91 \pm 25,2$ do $9,69 \pm 14,06$ ng/ml ($p = 0,0215$). Największy spadek stężenia IL-8 dotyczył chorych z jej najwyższym wyjściowym stężeniem.

Wnioski: Obniżenie stężenia IL-8 w indukowanej płwocinie po kompleksowej fizjoterapii chorych na POChP wskazuje na obniżenie aktywności neutrofilów, co może być jedną z przyczyn poprawy stanu klinicznego pacjentów.

Słowa kluczowe: interleukina-8, przewlekła obturacyjna choroba płuc, fizjoterapia

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 3: 184–188

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie charakteryzujące się ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. Zaburzenia wentylacji u pacjentów z POChP są spowodowane przez obturację dróg oddechowych, wynikającą z przewlekłego procesu zapalnego występującego w oskrzelach. Interleukina-8 (IL-8, CXCL8), chemokina produkowana przez makrofagi i komórki nabłonka, silny czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów, odgrywa zasadniczą rolę w aktywacji neutrofilów i eozynofiliów w drogach oddechowych u chorych na POChP i może służyć jako marker nasilenia reakcji zapalnej. Zapalenie to w przypadku pacjentów z POChP może charakteryzować się zwiększoną ilością neutrofilów w płwocinie, a także podwyższonym stężeniem IL-8 [1–3].

Celem pracy było określenie wpływu fizjoterapii na stężenie IL-8 w indukowanej płwocinie pozyskanej od chorych na POChP.

Materiał i metody

Badaniami objęto 44 chorych (21 mężczyzn, 23 kobiety, średnia wieku $56,47 \pm 9,52$) leczonych w SP ZOZ Szpitalu Specjalistycznym MSWiA w Głuchołazach, usprawnianych w Dziale Usprawniania Leczniczego, z rozpoznąną POChP. U wszystkich chorych stwierdzono obturację umiarkowaną [według *American Thoracic Society* (ATS) i *European Respiratory Society* (ERS)] — $FEV_1\%VC_{max} < DGN$ i 60% należnej $\geq FEV_1 < 70\%$ należnej. Średnia wartość wskaźnika FEV_1 u chorych wynosiła 63% wartości należnej.

Kryterium włączenia chorych do badań stanowiło: rozpoznana POChP, skierowanie na fizjoterapię, niezmiennym się w trakcie terapii leczenie farmakologiczne, zgoda pacjenta na uczestniczenie w badaniach. Kryteria wyłączenia chorych z badań obejmowały doustne przyjmowanie leków steroidowych, palenie tytoniu, suchy kaszel.

U wszystkich chorych przed usprawnianiem przeprowadzono test wysiłkowy na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a zgodnie z obowiązującymi standardami oraz dokonano oceny duszności na podstawie 20-punktowej zmodyfikowanej skali Borga w celu kwalifikacji do fizjoterapii.

U chorych zastosowano fizjoterapię wielokierunkową [4]. Obciążenie wysiłkiem fizycznym dawковано na podstawie oceny tolerancji wysiłkowej. Tętno treningowe wyliczono na podstawie wzoru Carvonena. Chorych zakwalifikowano do odpowiedniego modelu fizjoterapii w zależności od tolerancji wysiłku (A, B, C, D) [5].

Podstawą prowadzonej fizjoterapii był trening wydolnościowy na ergometrze rowerowym. Pacjenci uczestniczyli w treningu ciągłym na ergometrze rowerowym w systemie treningów monitorowanych, prowadzonym przez 3 tygodnie, 6 dni w tygodniu, przez 30 minut, ze wzrastającym obciążeniem co 4 minuty.

Zespołowe ćwiczenia oddechowe i ogólnie usprawniające obejmowały trening mięśni oddechowych, ze szczególnym uwzględnieniem ćwiczeń mięśni brzucha i przepony, ćwiczenia rozluźniające i uruchamiające klatkę piersiową, ćwiczenia zwiększające ruch oddechowy dolnożebrowy oraz nauczanie oddychania przeponowego. Ćwiczenia prowa-

dzono w jednorodnych pod względem intensywności wysiłku grupach, liczących nie więcej niż 6–8 chorych [5]. U wszystkich chorych standardowy program fizjoterapii obejmował również pozycje drenażowe, inhalacje, drenaż ułożeniowy z oklepywaniem klatki piersiowej i ewakuacją wydzieliny z drzewa oskrzelowego, relaksację oraz spacer [5].

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych osób — ochotników, dobranych odpowiednio do grupy badanej pod względem wieku i płci. Plwocinę u osób zdrowych pobierano przy standardowych badaniach profilaktycznych. U wszystkich chorych oznaczono stężenie IL-8 w indukowanej plwocinie przed rozpoczęciem kompleksowej fizjoterapii i po jej zakończeniu. Stężenie IL-8 określono za pomocą testu ELISA.

Analiza interleukiny-8

Plwocinę pobrano pierwszego i dwudziestego dnia cyklu fizjoterapii. Chorzy wdychali 5 ml 0,9-procentowego roztworu wodnego chlorku sodu z inhalatora ultradźwiękowego i odkształdzali wydzielinę zgodnie z obowiązującymi standardami, którą zamrażano. Po rozmrożeniu materiał badawczy rozcieńczono czterokrotnie zbuforowanym roztworem soli fizjologicznej (pH 7,4), odwirowano z prędkością 13 000 xg przez 10 minut i rozcieńczono 25-krotnie zbuforowanym roztworem soli fizjologicznej. Stężenie IL-8 określono za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA QuantiKine kit (R&D, Oxford, Wielka Brytania).

Analiza statystyczna

Analizę badanych zmiennych w aspekcie pojedynczych i złożonych efektów zmiennych objaśniających przeprowadzono przy wykorzystaniu tak zwanego hierarchicznego modelowania liniowego, zwanego także modelowaniem wielopoziomym [6]. Metoda ta umożliwia analizę wariancji zmiennych zależnych dla różnych poziomów stratyfikacyjnych zmiennych niezależnych i wyznaczenie współczynników kierunkowych regresji liniowych dla pojedynczych i łącznych efektów tychże zmiennych.

Wyniki

Średni wydatek energetyczny wyrażony w MET w teście wysiłkowym przed fizjoterapią wynosił $6,08 \pm 1,61$, średnia duszność w 20-stopniowej zmodyfikowanej skali Borga $5,0 \pm 4,32$. U wszystkich badanych z grupy kontrolnej stwierdzono prawidłowe stężenie IL-8. W grupie chorych na POChP było ono istotnie wyższe niż w kontrolnej grupie osób zdrowych. W grupie chorych na POChP nie stwierdzono zależności między wskaź-

Tabela 1. Stężenie IL-8 w indukowanej plwocinie w grupie kontrolnej i w grupie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) przed fizjoterapią

Table 1. Concentration of IL-8 in induced sputum in control and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) group before physiotherapy

	Stężenie IL-8 [ng/ml] Concentration of IL-8 [ng/ml]
Grupa kontrolna <i>Control group</i>	$3,15 \pm 1,9$
Chorzy na POChP <i>COPD group</i>	$18,91 \pm 25,2$

Tabela 2. Stężenie IL-8 w indukowanej plwocinie przed i po fizjoterapii u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)

Table 2. Concentration of IL-8 in induced sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) before and after physiotherapy

	Stężenie IL-8 [ng/ml] Concentration of IL-8 [ng/ml]
Przed fizjoterapią <i>Before physiotherapy</i>	$18,91 \pm 25,2$
Po fizjoterapii <i>After physiotherapy</i>	$9,69 \pm 14,06$

nikami FEV₁ i FEV_{1%}VC a wartościami stężenia IL-8. Nie stwierdzono również różnic wynikających z płci (tab. 1).

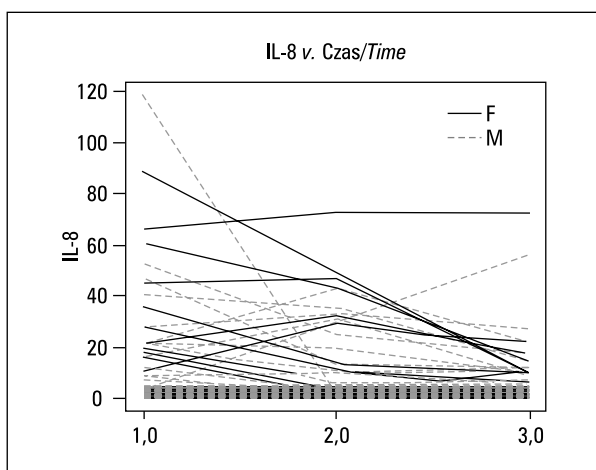
Wykazano, że stężenie IL-8 było istotnie niższe po 3-tygodniowej fizjoterapii chorych na POChP [$18,91 \pm 25,2$ przed fizjoterapią, $9,69 \pm 14,06$ ng/ml po fizjoterapii ($p = 0,0215$)]. Największy spadek stężenia IL-8 miał miejsce u chorych, u których jej początkowe stężenie było najwyższe (tab. 2).

Aby przestawić tendencje w zmianie stężenia IL-8, stworzono statystyczny model umożliwiający bezpośrednią obserwację spadku stężenia IL-8 (ryc. 1, 2).

Dyskusja

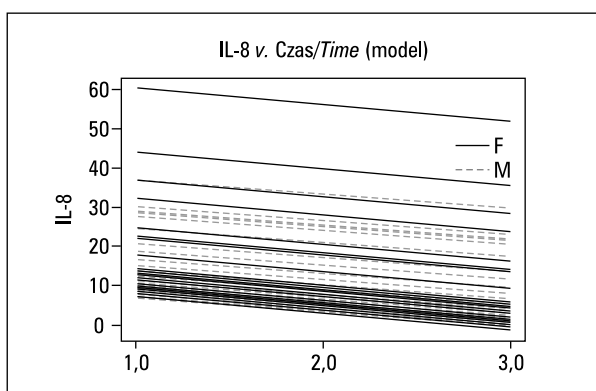
Obecnie uważa się, że istnieją zależności między zmianami fizjologicznymi zachodzącymi w organizmie w wyniku wysiłku fizycznego a układem odpornościowym [7]. Spośród wielu czynników wiążących wysiłek fizyczny z układem odpornościowym znaczącą rolę wydają się odgrywać cytokiny, między innymi IL-8.

Z opublikowanych badań wynika, że pół godziny po intensywnym wysiłku fizycznym (mara-



Rycina 1. Obniżenie stężenia IL-8 w indukowanej płwocinie podczas fizjoterapii pulmonologicznej — dane rzeczywiste

Figure 1. Decrease in the concentration of IL-8 in induced sputum during pulmonary physiotherapy — real data



Rycina 2. Obniżenie stężenia IL-8 w indukowanej płwocinie podczas fizjoterapii pulmonologicznej — model statystyczny

Figure 2. Decrease in concentration of IL-8 in induced sputum during pulmonary physiotherapy — statistical model

ton) stwierdzono u uczestników znaczący wzrost stężenia IL-8 w osoczu [8]. U ultramaratończyków 2,5-krotny wzrost IL-8 obserwowano po przebiegnięciu 90 km [9], natomiast po przebiegnięciu dystansu 160 km wzrost ten przekroczył 6-krotnie wartość sprzed biegu [10]. Znaczący wzrost stężenia IL-8 w osoczu obserwowano także po wysiłku u 12–14-latków poddanych 60-minutowemu wysiłkowi (pedałowanie) z $VO_{2max} = 70\%$ [11]. Także w cytoplazmie komórek miocytów wzrasta stężenie IL-8 oraz ekspresja mRNA dla IL-8 co wskazuje, że praca mięśni jest czynnikiem stymulującym miocyty do produkcji IL-8 [12]. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje dotyczące wzrostu ekspresji dla IL-8 mRNA w mięśniach szkieletowych po 3-godzinnym biegu na bieżni mechanicznej [2]. Mniejsze zmiany występowały po submaksymal-

nych wysiłkach koncentrycznych trwających do 2 godzin — 10-krotny wzrost stężenia IL-8 [13]. Zaobserwowano, że jednym z czynników odpowiedzialnych za wzrost wytwarzania cytokin jest kryzys energetyczny, który pojawia się podczas długotrwałych wysiłków [8].

Inne badania wykazały, że systematyczna aktywność fizyczna istotnie zmniejsza stężenie prozapalnych cytokin. Natomiast ilość pro- i przeciwzapalnych cytokin uwalnianych pod wpływem jednorazowego wysiłku zależy od jego intensywności i czasu trwania oraz obszaru aktywnych mięśni [14–17]. Największe zmiany obserwowano w odpowiedzi na wysiłki wytrzymałościowe trwające dłużej niż 2 godziny.

Interleukina-8 jest najlepiej znanym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów. Wykazano, że odgrywa zasadniczą rolę w aktywacji neutrofilów i eozynofiliów w drogach oddechowych u chorych na POChP [18, 19]. Stężenie IL-8 w płwocinie jest jednym z mierników stanu zapalnego [20]. Liczne badania wykazały podwyższone stężenie IL-8 w płwocinie chorych na POChP [21–23]. Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że stężenie IL-8 w indukowanej płwocinie pozyskanej od chorych na POChP było istotnie wyższe niż w kontrolnej grupie osób zdrowych.

Analiza dostępnego piśmiennictwa wskazuje na możliwość obniżenia stężenia IL-8 pod wpływem leczenia farmakologicznego [21]. Uważa się, że w terapii POChP fizjoterapia powinna zajmować ważne miejsce [24]. Z badań wynika, że fizjoterapia u chorych na POChP wpływa na poprawę tolerancji wysiłku, zmniejszenie duszności oraz częstość zaostrzeń. Brak dotychczas kompleksowych opracowań dotyczących wpływu wysiłku fizycznego stosowanego w fizjoterapii chorych na POChP na obniżenie stężenia IL-8.

W badaniach własnych stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia IL-8 u badanych chorych. Podobne rezultaty obserwowali Sugawara i wsp., wykazując zmniejszenie stężenia cytokin zapalnych, w tym IL-8, po ćwiczeniach o niskiej intensywności w połączeniu z suplementacją [25]. Wyniki badań własnych potwierdzają tezę o pozytywnym wpływie fizjoterapii na poprawę stanu chorych. Poprawa ta nie tylko dotyczy lepszej tolerancji wysiłkowej i mniejszej duszności, ale wskazuje, że w czasie ćwiczeń fizycznych w organizmie ustala się stan równowagi między wydzielanymi cytokinami prozapalnymi, cytokinami przeciwzapalnymi i inhibitorami cytokin prozapalnych oraz receptorami dla cząstek nadrodziny TNF. Pozytywnym działaniem regularnego umiarkowanego wysiłku byłoby tłumienie uwalniania

prozapalnych cytokin, tak aby przewagę uzyskały cytokiny przeciwzapalne [8].

Wydaje się, że możliwości obniżenia aktywności procesu zapalnego wykazuje w badaniach własnych największy względny spadek stężenia IL-8 u chorych z jej największym wyjściowym stężeniem. Ciekawa wydaje się analiza dynamiki zmian IL-8 w czasie fizjoterapii, która wymaga jednak dodatkowych badań. Dalszej analizy wymaga też wpływ poszczególnych elementów kompleksowej fizjoterapii, w tym inhalacji, drenażu ułożeniowego z oklepywaniem czy treningu mięśni oddechowych, na możliwość obniżenia stężenia IL-8 w indukowanej płwocinie chorych na POChP.

Z badań własnych wynika, że obniżenie stężenia IL-8 w płwocinie po kompleksowej fizjoterapii chorych na POChP wskazuje na obniżenie aktywności neutrofilów, co może być jedną z przyczyn poprawy stanu klinicznego pacjentów.

Wnioski

1. Stężenie IL-8 w indukowanej płwocinie chorych na POChP było istotnie wyższe niż w kontrolnej grupie osób zdrowych.
2. Obniżenie stężenia IL-8 w indukowanej płwocinie po kompleksowej fizjoterapii chorych na POChP wskazuje na obniżenie aktywności neutrofilów, co może być jedną z przyczyn poprawy stanu klinicznego chorego.
3. Największy spadek stężenia IL-8 dotyczył chorych z jej najwyższym wyjściowym poziomem.

Piśmiennictwo

1. Semik-Orzech A., Pierzchała W. Zmniejszy ciężar przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (cz. I). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 66–71.
2. Chazan R. Rola wziewnych kortykosteroidów w leczeniu POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 186–191.
3. Barczyk A., Sozańska E., Trzaska M., Pierzchała W. Decreased levels of myeloperoxidase in induced sputum of patients with COPD after treatment with oral glucocorticoids. *Chest* 2004; 126: 389–393.
4. Szczegielniak J., Bogacz K., Łuniewski J. Obciążanie wysiłkiem fizycznym chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Movement and Health, Głucholazy.* 2006; 494–500.
5. Szczegielniak J. Modele szpitalnej rehabilitacji pulmonologicznej chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Alergol. Urticaria Rel. Prob.* 2006; 1: 15–16.
6. Raudenbush S., Bryk A. *Hierarchical linear models: applications and data analysis methods* (2nd ed.). Sage Publications, Thousand Oaks, California 2001.
7. Jurkowski M., Bobek-Billewicz B., Ćwiklińska-Jurkowska M. Wysiłek fizyczny i cytokiny. *Med. Sport.* 2006; 5: 245–252.
8. Ostrowski K., Rohde T., Asp S., Schjerling P., Pedersen B.K. Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001; 84: 244–245.
9. Nieman D.C., Dumke C.I., Henson D.A. i wsp. Immune and oxidative changes during and following the Western States Endurance Run. *T.J. Sports Med.* 2003; 24: 541–547.
10. Nieman D.C., Davis J.M., Henson D.A. i wsp. Muscle cytokine mRNA changes after 2,5h of cycling: influence of carbohydrate. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37: 1283–1290.
11. Timmons B.W., Tarnopolsky M.A., Snider D.P., Bar-Or O. Immunological changes in response to exercise: influence of age, puberty, and gender. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006; 38: 293–304.
12. Akerstrom T., Steensberg A., Keller P., Keller C., Penkowa M., Pedersen B.K. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 2005; 563: 507–516.
13. Zembroń-Łacny A., Ostapiuk-Karolczuk J. Udział cytokin w metabolizmie mięśni szkieletowych. *Sport Wyczynowy* 2008; 10–12: 526–528.
14. Hirose L., Nosaka K., Newton M. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exer. Immunol. Rev.* 2004; 10: 75–90.
15. Peake J., Nosaka K., Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exer. Immunol. Rev.* 2005; 11: 64–85.
16. Petersen A.M.W., Pedersen B.K. Antiinflammatory effect of exercise. *J. App. Physiol.* 2005; 98: 1154–1162.
17. Suzuki K., Nakaji S., Yamada M., Totsuka M., Sato K., Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exer. Immunol. Rev.* 2002; 8: 46–48.
18. Chciałowski A., Lubiński W., Plusa T., Pirożyńska E., Dudko S. Częste cząsteczki adhezyjne LFA-1 (CD_{11a}), Mac-1 (CD_{11b}), ICAM-1 (CD₅₄) limfocytów T pochodzących z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego i krwi u chorych na przewlekłą chorobę układu oddechowego. *Pol. Merk. Lek.* 2000; 8: 13–17.
19. Pawliczak R. Meandry terapii astmy i POChP — czy lekarz powinien myśleć? *Alergia* 2008; 2: 31–35.
20. Panzner P. Cytokiny w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i przewlekłym zapaleniu oskrzeli. *Alerg. Astma Immunol.* 2002; 8: 91–99.
21. Mróz R., Skopiński T., Hołownia A., Chyczewska E., Braszko J.J. Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc — bronchodylatacja i przeciwzapalna farmakoterapia celowana. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 32–38.
22. Di Stefano A., Capelli A., Donner C.F. Role of interleukin-8 in the pathogenesis and treatment of COPD. *Chest* 2004; 126: 926–934.
23. de Boer W.I., Sont J.K., van Schadewijk A., Stolk J., van Krieken J.H., Hiemstra P.S. Monocyte chemoattractant protein-1, interleukin-8, and chronic airways inflammation in COPD. *J. Pathol.* 2000; 190: 619–626.
24. Śliwiński P. Rehabilitacja oddechowa. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 113–114.
25. Sugawara K., Takahashi H., Kasai Ch. i wsp. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir. Med.* 2010; 12: 1883–1889.