

Х. І. Вольницька

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ І БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ АБО ПНЕВМОНІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

### ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ИЛИ ПНЕВМОНИИ

Х. И. Вольницкая

Резюме

**Цель исследования:** изучить особенности цитокинового профиля при верификации хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмы (БА) у больных туберкулезом или пневмонией при наличии бронхообструктивного синдрома.

**Материал и методы.** Обследовано 62 больных ХОЗЛ и 32 больных БА, которые были верифицированы при неосложненных формах туберкулеза без деструктивных изменений в легких (первая или третья клинические категории учета больных), а также у больных негоспитальной пневмонией с наличием бронхообструктивного синдрома. Определение уровней провоспалительных интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного IL-4 проведено с помощью тест-систем «Вектор-Бест». Уровень интерлейкина IL-2 определяли с использованием тест-систем "ELISA-Diaklon" методом иммуноферментного анализа. Изучение содержания интерлейкинов проведено в сыворотке крови и бронхоальвеолярных смывах, которые получали при фибро-бронхоскопии на уровне бронхов второго и третьего порядка.

**Результаты.** У обследованных пациентов установлен дисбаланс интерлейкинов, который у больных ХОЗЛ характеризовался снижением уровня IL-1 $\beta$  и увеличением уровня IL-6 и TNF- $\alpha$ , который в 4,5 раза превышал аналогичный показатель у здоровых доноров. Отмечено также значительное снижение уровня IL-4. В противоположность этому у больных БА уровень IL-1 $\beta$  и IL-2 превышал показатели у здоровых лиц, значение IL-6 было более высоким, чем у больных ХОЗЛ, а уровень TNF- $\alpha$  – более низким. Уровень IL-4 у больных БА был выше, чем у здоровых доноров и больных ХОЗЛ.

**Заключение.** Выявленные изменения в начальной фазе воспалительного процесса имели компенсаторный характер, однако повышение уровней провоспалительных цитокинов, особенно IL-1 $\beta$ , при прогрессировании ХОЗЛ является неблагоприятным прогностическим признаком.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма, цитокины.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 4, С. 65–68.

Вольницька Христина Ігорівна

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького

Кафедра фізіотерії і пульмонології

Асистент кафедри

69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010, Україна

Тел.: 38(032)270-54-83, suhiv-lviv-oksana2@rambler.ru

### CYTOKINE PROFILE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASTHMA PATIENTS, RECOVERED FROM TUBERCULOSIS OR PNEUMONIA

H. I. Volnytska

Abstract

**Objective:** to study cytokine profile in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma (A) patients, recovered from tuberculosis or pneumonia.

**Materials and methods.** 62 patients with COPD and 32 patients with A were enrolled. An uncomplicated forms of pulmonary tuberculosis, without destructive lesions in the lungs (first or third clinical category of registered patients) and community acquired pneumonia associated with obstructive ventilations disturbances were confirmed in all of them. Determination of levels of pro-inflammatory interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and anti-inflammatory IL-4 was performed using the "Vector-Best" test kits. The level of IL-2 was determined using "ELISA-Diaklon" test kits by ELISA. Evaluation of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins was performed in serum and bronchoalveolar lavage fluid at the level of subsegmental bronchi.

**Results.** An interleukins imbalance was revealed in patients with COPD: decreased level of IL-1 $\beta$  and IL-2, increased level of IL-6 and TNF- $\alpha$ , which was 4.5 times higher than in healthy volunteers. A significant reduction in IL-4 was also registered. In contrast, in A patients the level of IL-1 $\beta$  and IL-2 exceeded those in healthy individuals. IL-6 was higher and TNF- $\alpha$  was lower than in COPD patients. The level of IL-4 in A patients was higher than in healthy donors and COPD patients.

**Conclusion.** These disturbances in the initial phase of inflammation were compensational. Whereas an increased IL-1 $\beta$  level in COPD patients was an unfavorable sign of the disease progression.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cytokines.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 4:65–68.

Hrystyna I. Volnytska

Lviv National medical university,

named after Danylo Galytskyi

Department of phthysiology and pulmonology, associate

69, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine,

Tel.: 38(032)270-54-83.

suhiv-lviv-oksana2@rambler.ru

За останні роки все більше уваги імунологи та клініцисти приділяють цитокінам – низькомолекулярним білкам, які продукуються клітинами імунної системи і є медіаторами міжклітинної взаємодії при імунній відповіді, гемопоезі і запаленні [7, 13, 14]. Обґрунтування механізмів патогенезу гострих і хронічних запальних захворювань легень, вибору оптимальних шляхів лікування та прогнозування частоти розвитку ускладнень вимагає вивчення ролі антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл інтерлейкінів (IL), медіаторів запалення у виникненні та перебігу патологічного процесу [1, 5, 6, 8].

Згідно сучасних положень клінічної імунології, саме цитокіновий профіль сироватки крові має суттєве значення для загальної характеристики імунопатогенезу запального процесу [2, 9, 11, 12]. Запальний процес у бронхіальному дереві є результатом дії медіаторів і цитокінів, які мають відношення до хронізації запалення в дихальних шляхах [10, 15, 16].

Метою нашого дослідження було виявлення особливостей цитокинового профілю при верифікації хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми у хворих на туберкульоз або пневмонію з наявністю бронхообструктивного синдрому.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 62 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та 32 хворих на бронхіальну астму (БА), що були верифіковані у хворих на туберкульоз або пневмонію з наявністю бронхообструктивного синдрому (БОС).

Визначення рівнів прозапальних інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6, туморнекротичного фактору альфа (TNF- $\alpha$ ) та протизапального IL-4 проведено за допомогою тест-систем "Вектор-Бест" та рівень IL-2 визначали за допомогою тест-систем "ELISA-Diaklon" на ІФА-рідері виробництва Tecan Avstria GmbH методом імуоферментного аналізу [3, 4].

Вивчення прозапальних та протизапальних інтерлейкінів проведено в сироватці крові та у бронхоальвеолярних змивах, які отримували при проведенні фібро-бронхоскопії на рівні бронхів другого та третього порядку. При проведенні бронхоскопії для отримання бронхоальвеолярного змиву в ділянки сегментарних бронхів вводили 10-15 мл ізотонічного розчину NaCl з подальшою аспірацією рідини через 15-20 секунд. Рівні IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  визначали в супернатанті, отриманому після центрифугування бронхоальвеолярного змиву при проведенні імуоферментного аналізу при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольору в лунках полістирольних планшеток прямо пропорційна кількості IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  в біологічному матеріалі. Одиниці виміру — пг/мл. [3, 4].

Одержані в результаті проведених обстежень дані були статистично опрацьовані з визначенням середньоарифметичного (M), середньо-квадратичного відхилення  $\sigma$ , середньої помилки  $\tau$ , показника вірогідності  $t$  та різниці вірогідності  $P$ . Рівень значущості для всіх показників, що аналізувалися, був  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

У хворих на ХОЗЛ та БА визначався дисбаланс продукції досліджуваних цитокінів у культуральне середовище (табл.1).

Таблиця 1

Характер інтерлейкінового профілю у хворих на ХОЗЛ та БА

Показники	Здорові донори (n = 15)	Обстежені хворі	
		ХОЗЛ (n = 62)	БА (n = 32)
(M $\pm$ m)			
IL-1 $\beta$ , пг/мл	1,65 $\pm$ 0,63	1,42 $\pm$ 0,58*	1,86 $\pm$ 0,42*
IL-2, пг/мл	2,96 $\pm$ 0,40	1,18 $\pm$ 0,40***	4,10 $\pm$ 0,43***
IL-6, пг/мл	1,70 $\pm$ 0,82	14,80 $\pm$ 1,62*	16,80 $\pm$ 1,35*
TNF- $\alpha$ , пг/мл	3,90 $\pm$ 0,48	17,61 $\pm$ 1,39***	14,10 $\pm$ 0,59*
IL-4, пг/мл	1,62 $\pm$ 0,48	0,91 $\pm$ 0,14***	6,47 $\pm$ 1,18*

Примітки: \* – вірогідність різниці стосовно показників у здорових донорів, ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідність різниці між показниками обстежених груп ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даних табл.1, у хворих на ХОЗЛ рівень IL-1 $\beta$  був в 1,2 рази нижче стосовно показника у здорових донорів і становив в середньому (1,42  $\pm$  0,58) пг/мл при нормі (1,65  $\pm$  0,63) пг/мл, ( $p > 0,05$ ). У хворих на БА рівень продукції IL-1 $\beta$  незначно перевищував показники

у практично здорових осіб і складав (1,86  $\pm$  0,42) пг/мл проти (1,65  $\pm$  0,63) пг/мл, ( $p > 0,05$ ).

При визначенні рівня IL-2 у хворих на ХОЗЛ було встановлено, що його вміст був знижений і становив (1,18  $\pm$  0,40) пг/мл проти (2,96  $\pm$  0,40) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). У хворих на БА рівень IL-2 в 1,4 раза перевищував аналогічний показник у практично здорових осіб і складав (4,10  $\pm$  0,43) пг/мл проти (2,96  $\pm$  0,40) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Вміст прозапального IL-6 у хворих на ХОЗЛ та БА перевищував показники у здорових донорів і становив у хворих на ХОЗЛ – (14,80  $\pm$  1,62) пг/мл проти (1,70  $\pm$  0,82) пг/мл, або в 8,7 разів більше ( $p < 0,05$ ), а у хворих на БА – (16,80  $\pm$  1,35) пг/мл проти (1,70  $\pm$  0,82) пг/мл, або в 9,8 раза більше ( $p < 0,05$ ).

Визначення рівня TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих на ХОЗЛ та БА виявило, що його значення у хворих на ХОЗЛ в 4,5 раза перевищувало дані у здорових донорів – (17,61  $\pm$  1,39) пг/мл проти (3,90  $\pm$  0,48) пг/мл, ( $p < 0,05$ ), а у хворих на БА воно було вище значення у здорових донорів у 3,6 раза – (14,10  $\pm$  0,59) пг/мл проти (3,90  $\pm$  0,48) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Причому рівень TNF- $\alpha$  у хворих на ХОЗЛ перевищував його вміст у хворих на БА в 1,25 раза – (17,61  $\pm$  1,33) пг/мл проти (14,10  $\pm$  0,59) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Рівень протизапального IL-4 у хворих на ХОЗЛ був значно знижений у порівнянні зі здоровими донорами і становив (0,91  $\pm$  0,14) пг/мл проти (1,62  $\pm$  0,48) пг/мл, або в 1,8 раза нижче, ( $p < 0,05$ ). Проте у хворих на БА протизапальний цитокін IL-4 перевищував дані у здорових донорів в 4,1 раза (6,47  $\pm$  1,18) пг/мл проти (1,62  $\pm$  0,48) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи вміст протизапального IL-4 у хворих на ХОЗЛ та БА треба вказати, що IL-4 у хворих на ХОЗЛ був в 7,0 разів нижчим у порівнянні з рівнем у хворих на БА – (0,91  $\pm$  0,14) пг/мл проти (6,47  $\pm$  1,18) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Характеризуючи особливості інтерлейкінового профілю в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ та БА можна сказати, що у хворих на ХОЗЛ рівні IL-1 $\beta$  та IL-2 були нижчими від рівня у здорових донорів, особливо вміст IL-2 в 2,5 раза нижче, ( $p < 0,05$ ). Вміст IL-6 та TNF- $\alpha$  у хворих на ХОЗЛ різко перевищували такі показники у здорових донорів. Протизапальний IL-4 у хворих на ХОЗЛ був нижче рівня у здорових донорів у 1,8 раза (рис.1).

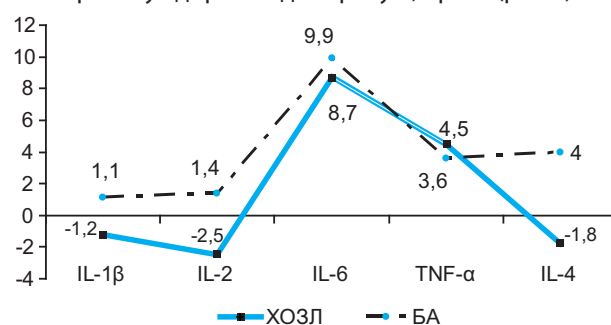


Рис. 1. Співвідношення порушення рівнів інтерлейкінів у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ та БА.

Окрім визначення особливостей інтерлейкінового профілю в сироватці крові хворих на ХОЗЛ та БА, нами проведено також визначення особливостей інтерлейкінового профілю в бронхоальвеолярних змивах, які одержували при проведенні фібробронхоскопії на рівні бронхів другого та третього порядку у 49 хворих на

ХОЗЛ та 30 хворих на БА. Одержані результати вивчення особливостей цитокинового профілю у бронхоальвеолярних змивах обстежених хворих на ХОЗЛ та БА наведені в табл. 2.

Як видно з наведених в табл. 2 даних, у бронхоальвеолярному лаважі визначалося надмірне переважання більшості досліджуваних цитокинів. Так, у хворих на ХОЗЛ рівень продукції IL-1 $\beta$  у 8,6 раза перевищував дані у здорових донорів і становив (14,12  $\pm$  1,26) пг/мл при нормі (1,65  $\pm$  0,63) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Рівень продукції IL-1 $\beta$  у хворих на БА був в 1,8 раза вищий від показника у практично здорових осіб і становив (2,89  $\pm$  0,42) пг/мл проти (1,65  $\pm$  0,63) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). У хворих на ХОЗЛ рівень IL-1 $\beta$  був в 4,9 рази вищий від рівня IL-1 $\beta$  у хворих на БА – (14,12  $\pm$  1,26) пг/мл, проти (2,89  $\pm$  0,42) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

### Особливості інтерлейкінового профілю у бронхоальвеолярному лаважі у хворих на ХОЗЛ та БА

Показники	Здорові донори (n = 15)	Обстежені хворі	
		ХОЗЛ (n = 49)	БА (n = 30)
(M $\pm$ m)			
IL-1 $\beta$ пг/мл	1,65 $\pm$ 0,63	14,12 $\pm$ 1,26***	2,89 $\pm$ 0,42***
IL-2, пг/мл	2,96 $\pm$ 0,40	2,70 $\pm$ 0,44**	0,61 $\pm$ 0,09***
IL-6, пг/мл	1,70 $\pm$ 0,82	34,02 $\pm$ 2,52*	32,55 $\pm$ 1,68 *
IL-4, пг/мл	1,62 $\pm$ 0,48	7,89 $\pm$ 0,96***	36,42 $\pm$ 2,54***

Примітки: \* – вірогідність різниці стосовно показників у здорових донорів ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідність різниці між показниками обстежених груп ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ХОЗЛ рівень продукції IL-2 визначався в межах норми (2,70  $\pm$  0,44) пг/мл проти (2,96  $\pm$  0,40) пг/мл, ( $p > 0,05$ ). Вміст IL-2 у хворих на БА був в 4,9 рази нижче аналогічного показника у практично здорових осіб і становив (0,61  $\pm$  0,09) пг/мл проти (2,96  $\pm$  0,40) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Рівень продукції IL-2 у хворих на ХОЗЛ у 4,4 рази перевищував аналогічний у хворих на БА – (2,70  $\pm$  0,44) пг/мл проти (0,61  $\pm$  0,09) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Значення прозапального IL-6 у хворих на ХОЗЛ та БА при обстеженні значно перевищували показники у здорових донорів: у хворих на ХОЗЛ рівень IL-6 становив (7,89  $\pm$  0,96) пг/мл проти (1,62  $\pm$  0,48) пг/мл або в 20,0 раза більше, ( $p < 0,05$ ), а у хворих на БА рівень IL-6 складав (36,55  $\pm$  1,68) пг/мл проти (1,62  $\pm$  0,48) пг/мл, або в 19,1 раза більше ( $p < 0,05$ ). Статистично вірогідної різниці між показниками IL-6 у хворих на ХОЗЛ та БА не встановлено – (34,02  $\pm$  2,52) пг/мл проти (32,55  $\pm$  1,68) пг/мл, ( $p > 0,05$ ).

Визначення рівня протизапального IL-4 у бронхоальвеолярному змиві у хворих на ХОЗЛ виявило, що він у 4,9 рази перевищував рівень у здорових донорів – (7,89  $\pm$  0,96) пг/мл проти (1,62  $\pm$  0,48) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Протизапальний цитокин IL-4 у хворих на БА перевищував дані у здорових донорів в 22,5 раза – (36,42  $\pm$  2,54) пг/мл проти (1,62  $\pm$  0,48) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Рівень продукції IL-4 у хворих на ХОЗЛ був у 4,6 рази нижчий, ніж у хворих на БА – (7,89  $\pm$  0,96) пг/мл проти (36,42  $\pm$  2,54) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи особливості характеру інтерлейкінового профілю у хворих на ХОЗЛ та БА можна констатувати, що при обстеженні хворих на ХОЗЛ рівень IL-1 $\beta$  значно

перевищував дані у здорових донорів, а рівень IL-2 визначався в межах норми, рівень IL-6 різко перевищував його показник у здорових осіб, а протизапальний IL-4 був вище рівня у здорових донорів. У хворих на БА мало місце незначне зростання рівня IL-1 $\beta$ , зниження рівня IL-2, різке зростання рівня IL-6. Рівень IL-4 у хворих на БА значно перевищував дані норми (рис. 2).

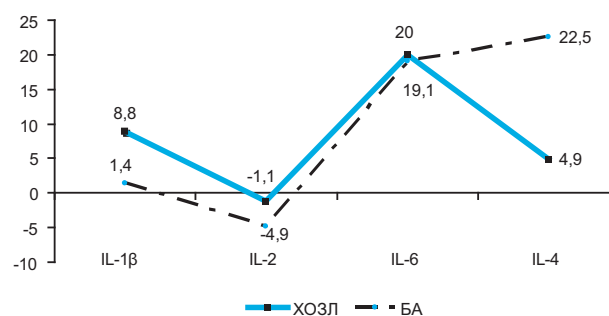


Рис. 2. Співвідношення порушень показників інтерлейкінового профілю у бронхоальвеолярному змиві у хворих на ХОЗЛ та БА.

Таким чином, можна констатувати, що рівні продукції IL-2 та IL-4 у хворих на ХОЗЛ були значно нижчими від даних у здорових донорів, а рівні IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-4 перевищували дані норми. Ці зміни носили у початковій фазі запального процесу компенсаторний характер, але підвищення рівнів прозапальних цитокинів, особливо IL-1 $\beta$  при прогресуванні ХОЗЛ є прогностично несприятливою ознакою перебігу захворювання.

Виявлене підвищення рівнів концентрації прозапальних цитокинів при різному ступеню тяжкості перебігу ХОЗЛ та БА треба розцінювати як реакцію клітин на антигенне подразнення, а саме на синтез білків гострої фази запалення, активацію і проліферацію Т-хелперів. Зростання рівня IL-1 $\beta$ , яке виявлене при ХОЗЛ, є прогностично сприятливою ознакою, а зниження концентрації IL-2 при ХОЗЛ, незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих показників TNF- $\alpha$ , підтверджує прояв депресії Т-клітинної ланки імунітету, ступінь порушення якої є нерівнозначною.

Інтенсивність експресії інтерлейкінів, особливо прозапального ряду, відображає гостроту запалення за рівнем показників "гострофазових" білків системи протеолізу-антипротеолізу та дає можливість застосовувати їх в якості додаткових критеріїв обґрунтування оптимізації лікувальних заходів та попередження хронізації патологічного процесу, незалежно від причин його виникнення.

### Висновки

Виявлені в субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХОЗЛ і БА зміни вказують на більш виражені прояви депресії Т-ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ, що є наслідком більш виражених запальних процесів при ХОЗЛ, ніж при БА.

Інтенсивність експресії інтерлейкінів, особливо прозапального ряду, відображає гостроту запалення за рівнем показників «гострофазових» білків системи протеолізу-антипротеолізу та дає можливість застосовувати їх в якості додаткових критеріїв обґрунтування оптимізації лікувальних заходів та попередження хронізації патологічного процесу, незалежно від причин його виникнення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Калініченко, Ю. М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / Ю. М. Калініченко, М. М. Островський // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 33–34.
2. Максимів, В. В. Спонтанна продукція цитокінів та лекотрієну B<sub>4</sub> моноцитами/макрофагами периферійної крові у хворих на не госпітальну пневмонію [Текст] / В. В. Максимів // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 15–16.
3. Набор реагентів для кількісного визначення "in vitro" людського інтерлейкіну-2 в культурі кліток, плазми та сироватки [Текст] / Франція, "Діаклон". – 2003. – 4 с.
4. Набор реагентів для кількісного визначення людського TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 в біологічних жидкостях людини та культуральних середовищах [Текст] / Новосибірськ: ЗАО "Вектор-Бест", 2007. – 22 с.
5. Тодоріко, Л. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С. 107–112.
6. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 6.
7. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких [Текст] / Л. Д. Гунтупова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 10–14.
8. Черненко, С. О. Визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та не госпітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою [Текст] / С. О. Черненко, Н. О. Скороходова, О. І. Шпак // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 24–27.
9. Ячник, А. И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению [Текст] / А. И. Ячник, Г. П. Победенная // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 1. – С. 60–62.
10. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires [Text] / D. B. Price, D. G. Tinkelman, R. J. Nardye [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129. – P. 1531–1539.
11. Segall, L. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy [Text] / L. Segall, A. Covic // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – № 5. – P. 1114–1122.
12. Sin, D. D. Mortality in COPD: role of comorbidities [Text] / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 2. – P. 1245–1257.
13. Van Schayck, C. P. Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in general practice [Text] / C. P. Van Schayck, Br. J. Gen. Pract. – 1996. – Vol. 46. – P. 193–197.
14. Vandevoorde, J. Early detection of COPD: A case finding study in general practice [Text] / J. Vandevoorde, S. Verbanck, L. Gijssels [et al.] // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101, № 3. – P. 525–530.
15. Wedzicha, J. A. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. A. Wedzicha, G. C. Donaldson // Respir. Care. – 2003. – Vol. 48. – P. 1204–1213.
16. White, A. J. The aetiology of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. J. White, S. Gompertz, R. A. Stockley // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 73–80.

## REFERENCES

1. Kalinichenko YuM, Ostrovskyy MM. Otsinka interleykinovogo profilyu pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legem (Estimation of interleukin profile in chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2006;No 1:33–34.
2. Maksymiv VV. Spontanna produktsiya tsytokyniv ta leykotriyenu B<sub>4</sub> monotsytami/makrofagami periferiyanoi krovi u khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu (Spontaneous production of cytokines and leukotriene B<sub>4</sub> by periferal blood monocytes/macrophages in patients with community-acquired pneumonia). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2006;No 1:15–16.
3. Nabor reagentov dlya kolichestvennogo opredeleniya "in vitro" chelovecheskogo interleykina-2 v kulture kletok, plazme i syvorotke (Reagent kit for the quantitative determination of "in vitro" human interleukin-2 in cultured cells, plasma and serum). France, "Diacclone". 2003; 4 p.
4. Nabor reagentov dlya kolichestvennogo opredeleniya chelovecheskogo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 v biologicheskikh zhidkostyakh cheloveka i kulturalnykh sredakh (Reagent kit for the quantitative determination of human TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 in human biological fluids and culture media). Novosibirsk: ZAO "Vektor-Best". 2007;22 p.
5. Todoriko LD. Patogenetychna kharakterystyka progresuvannya systemnogo zapalennya pry khronichnykh obstruktyvnykh zakhvoryuvannykh legem u litnyomu i starechomu vitsi (Pathogenetic characteristic progression of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary diseases in elderly and senile age). Ukr. Terapevt. Zhurnal. 2010;No 2:107–112.
6. Feshchenko Yul. Khronicheskoye obstruktyvnoye zabolovaniye legkikh – aktualnaya mediko-sotsialnaya problema (Chronic obstructive pulmonary disease – current medical and social problem). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2011;No 2:6.
7. Guntupova LD, et al. Tsitokinovyy profil pri granulematoznykh boleznyakh legkikh (Cytokine profile in granulomatous lung diseases). Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2006;No 6:10–14.
8. Cherenko SO, Skorokhodova NO, Shpak OI. Vyznachennya tsytokinovogo profilyu periferichnoi krovi ta bronchoalveolarnogo lavazhu u khvorykh na tuberkuloz ta negospitalnu pnevmoniyu iz dyferentsiyno-dyagnostychnoyu metoyu (Value of peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid T-lymphocytes cytokine profile for differential diagnosis in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2009;No 3:24–27.
9. Yachnyk AI. Mekhanizmy realizatsii khronicheskogo vospaleniya pry bronkhialnoy astme i vozmozhnyye podkhody k lecheniyu (Implementation Mechanisms of chronic inflammation in asthma and possible approaches of treatment). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2005;No 1:60–62.
10. Price DB, Tinkelman DG, Nardye RJ, et al. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. Chest. 2006;129:1531–1539.
11. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010;5:1114–1122.
12. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur. Respir. J. 2006;21:1245–1257.
13. Van Schayck CP, Gen BrJ. Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Pract. 1996;46:193–197.
14. Vandevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: A case finding study in general practice. Respir. Med. 2007;101(3):525–530.
15. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Care. 2003;48:1204–1213.
16. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. The aetiology of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003;58:73–80.